

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

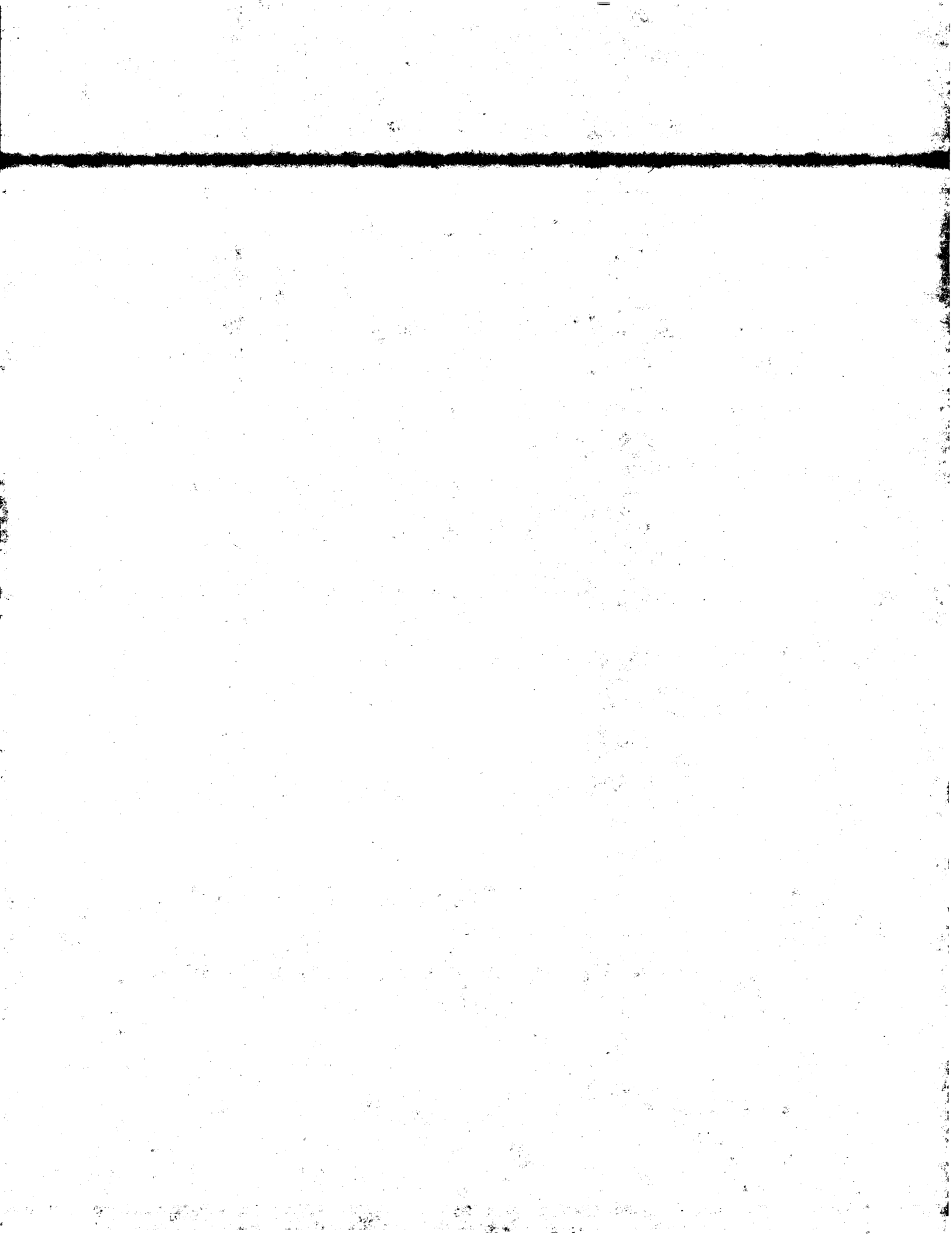
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**





①9 **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Off nl gungsschrift**
⑩ **DE 198 37 638 A 1**

②① Aktenzeichen: 198 37 638.3
②② Anmeldetag: 19. 8. 1998
④③ Offenlegungstag: 24. 2. 2000

⑤① Int. Cl.⁷:
C 07 C 309/65
C 07 C 303/26
C 07 C 311/15
C 07 C 311/08
C 07 C 303/40
A 61 K 31/185
A 61 K 31/18

⑦① Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

⑦② Erfinder:
Mittendorf, Joachim, Dr., 42113 Wuppertal, DE;
Dressel, Jürgen, Dr., 42477 Radevormwald, DE;
Matzke, Michael, Dr., 42113 Wuppertal, DE;
Keldenich, Jörg, Dr., 42113 Wuppertal, DE; Mauler,
Frank, Dr., 51491 Overath, DE; Vry, Jean de, Dr.,
51503 Rösrath, DE; Franz, Jürgen, Dr., 42781 Haan,
DE; Spreyer, Peter, Dr., 40225 Düsseldorf, DE;
Vöhringer, Verena, Dr., 42113 Wuppertal, DE;
Schumacher, Joachim, Dr., 42113 Wuppertal, DE;
Rock, Michael-Harold, Dr., 51069 Köln, DE; Horvath,
Ervin, Dr., 51373 Leverkusen, DE; Friedl, Arno, Dr.,
51427 Bergisch Gladbach, DE; Mohrs,
Klaus-Helmut, Dr., 42113 Wuppertal, DE; Raddatz,
Siegfried, Dr., 51065 Köln, DE; Jork, Reinhard, Prof.
Dr., 51491 Overath, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤④ Neue Arylsulfonamide und Analoga

⑤⑦ Die vorliegende Erfindung betrifft neue Arylsulfonami-
de und Analoga, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre
Verwendung zur Prophylaxe und Behandlung von neuro-
degenerativen Erkrankungen, insbesondere zur Behand-
lung von Apoplexia Cerebri, Schädel-Hirn-Trauma,
Schmerz und Spastizität.

19
19
38

DE 198 37 638 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Arylsulfonamide und Analoga, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Prophylaxe und Behandlung von neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere zur Behandlung von Apoplexia Cerebri, Schädel-Hirn-Trauma, Schmerz und Spastizität.

D⁹-Tetrahydrocannabinol (D⁹-THC) und in geringem Maße auch D⁸-THC sind die biologisch aktiven Bestandteile in Extrakten der Pflanze Cannabis sativa (Marihuana, Haschisch) und sind verantwortlich für die Effekte auf das menschliche Zentrale Nervensystem (ZNS). Potentielle historische und kontemporäre therapeutische Anwendungen von Cannabis-Präparaten umfassen u. a. Analgesie, Emesis, Anorexie, Glaukom und Bewegungsstörungen.

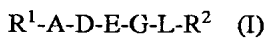
Bislang wurden zwei Subtypen von Cannabinoid-Rezeptoren und eine Spleiß-Variante identifiziert. Der CB1-Rezeptor (Nature 1990, 346, 561) und eine Spleiß-Variante CB1a (J. Biol. Chem. 1995, 270, 3726) sind überwiegend im Zentralen Nervensystem lokalisiert. Der CB2-Rezeptor wurde überwiegend im peripheren Gewebe, insbesondere in Leukozyten, Milz und Makrophagen gefunden (Eur. J. Biochem. 1995, 232, 54).

CB1 und CB2-Rezeptoren besitzen sieben Transmembranregionen und gehören zur Familie der G-Protein-Rezeptoren. Beide Rezeptoren sind negativ gekoppelt via G_i/G_o-Protein zur Adenylatcyclase und möglicherweise negativ gekoppelt zur präsynaptischen Freisetzung von Glutamat (J. Neurosci. 1996, 16, 4322). CB1-Rezeptoren sind darüberhinaus positiv gekoppelt mit Kalium-Kanälen sowie negativ gekoppelt mit N- und Q-Typ Calcium-Kanälen.

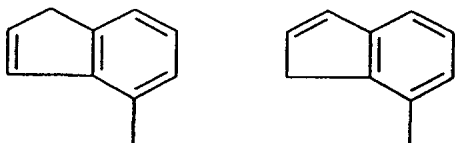
Vier Klassen von CB1-Rezeptor-Agonisten sind bisher bekannt: klassische Cannabinoide, wie beispielsweise D⁹-THC, nichtklassische Cannabinoide, Aminoalkylindole und Eicosanoide. Zu den letzten gehört der allgemein akzeptierte endogene CB1-Rezeptor-Agonist Anandamid.

Außerdem ist bekannt, daß Apoplexia Cerebri eine Folge einer plötzlichen Durchblutungsstörung eines menschlichen Gehirnbereichs mit nachfolgenden Funktionsausfällen, mit entsprechenden neurologischen und/oder psychischen Symptomen ist. Die Ursachen für Apoplexia Cerebri können in Hirnblutungen (z. B. nach einem Gefäßriß bei Hypertonie, Arteriosklerose und apoplektischem Aneurysma) und Ischämien (z. B. durch eine Blutdruckabfallkrise oder Embolie) liegen. Die Funktionsausfälle im Gehirn führen zu einer Degeneration oder Abtötung der Gehirnzellen (Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 1981, 1, 155); Chem. Eng. News 1996 (May 13), 41; Trends Pharmacol. Sci. 1996, 17, 227). Unter Schädel/Hirn-Trauma versteht man gedeckte und offene Schädelverletzungen mit Gehirnbeteiligung.

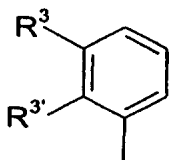
Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher
R¹ für einen Rest der Formel



oder



worin

R³ und R^{3'} gemeinsam unter Einbezug der phenylischen Doppelbindung einen 5-gliedrigen, gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus bilden, der ein bis zwei Heteroatome aus der Reihe S, N oder O oder einen Rest der Formel -NQ enthält,

worin

Q Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Carboxyl, Hydroxy, Phenyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₈)-Alkyl, das seinerseits durch Halogen, C₁-C₆-Alkylsulfonyloxy, Azid, Amino, Mono(C₁-C₆)-Alkylamino, Di(C₁-C₆)-Alkylamino oder Hydroxy substituiert sein kann,

einer Gruppe der Formel -(CO)_b-NR⁴R⁵,

worin

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff Phenyl, (C₁-C₆)-Acyl, cyclo(C₄-C₇)-Acyl, Benzoyl oder (C₁-C₆)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, Mono(C₁-C₆)-Alkylamino, Di(C₁-C₆)-Alkylamino substituiert ist, bedeuten,

oder

R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere weitere(s) Heteroatom(e) aus der Reihe S, O und/oder einen oder mehrere Rest(e) der Formel -

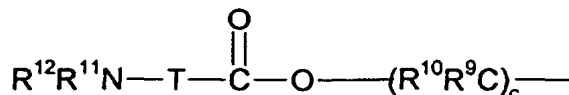
DE 198 37 638 A 1

R⁸ Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeutet, und einer Gruppe der Formel -NR⁶-SO₂-R⁷ worin

R⁶ Wasserstoff, Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeutet,

R⁷ Phenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

und einen Rest der Formel



worin

c eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

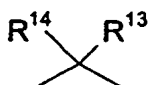
T einen Rest der Formel -(CH₂)_d- bedeutet,

worin

d eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

oder

T einen Teil eines Aminosäureresters der Formel



bedeutet,

worin

R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

oder

R¹³ Wasserstoff oder Methyl bedeutet

und

R¹⁴ (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl oder Wasserstoff bedeutet, oder

(C₁-C₈)-Alkyl bedeutet,

wobei das (C₁-C₈)-Alkyl gegebenenfalls durch Methylthio, Hydroxy, Mercapto, Guanidyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR¹⁵R¹⁶ oder -NR¹⁷-OC- substituiert ist,

worin

R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl oder Phenyl bedeuten

und

R¹⁷ Hydroxy, Benzyloxy, (C₁-C₈)-Alkoxy oder die oben aufgeführte Gruppe -NR¹⁵R¹⁶ bedeutet,

oder das (C₁-C₈)-Alkyl gegebenenfalls durch (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Halogen oder (C₁-C₆)-Alkoxy oder Amino substituiert ist,

oder das (C₁-C₈)-Alkyl gegebenenfalls durch Imidazolyl oder Indolyl substituiert ist, worin die entsprechenden -NH-Funktionen gegebenenfalls durch (C₁-C₆)-Alkyl oder durch eine Aminoschutzgruppe geschützt sind,

R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder eine typische Aminoschutzgruppe bedeuten,

oder

R¹¹ und R¹² gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S, O oder einen Rest der Formel -NR¹⁸ enthalten kann,

worin

R¹⁸ Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C₁-C₄)-Alkylen stehen,

D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel -S(O)_e- oder -N(R¹⁹)- steht,

worin

e eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R⁹ Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeutet,

G für zweifach gebundenes (C₆-C₁₀)-Aryl oder für einen zweifach gebundenen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl, Hydroxy(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl,

sowie Gruppen der Formeln -CO-O-(CH₂)_f-NR²⁰R²¹, -NR²²-SO₂R²³, -(CH₂)_g-(CO)_h-NR²⁴R²⁵ und -OR²⁶,

worin

f eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

g und h gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

R²⁰ und R²¹ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R²² die oben angegebene Bedeutung von R⁶ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R²³ die oben angegebene Bedeutung von R⁷ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R²⁴ und R²⁵ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

DE 198 37 638 A 1

-(CH₂)_i-NR²⁷R²⁸ darstellen,

worin

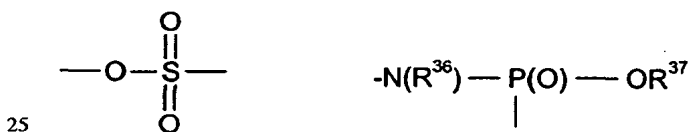
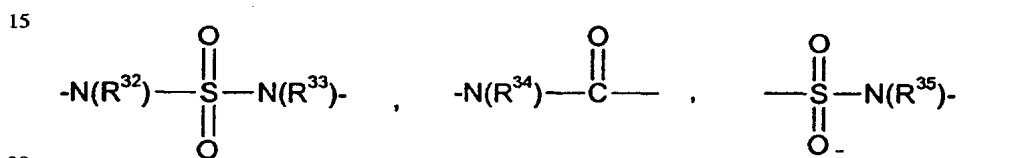
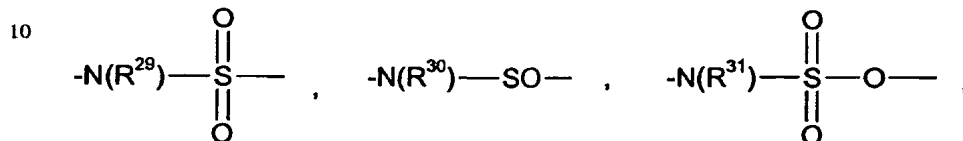
i eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

und

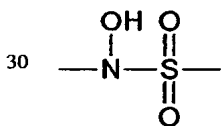
R²⁷ und R²⁸ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R²⁶ (C₆-C₁₀)-Aryl bedeutet,

L für einen Rest der Formel -O-, -NH-,



oder



steht,

35 wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

und worin R²⁹, R³⁰, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶ und R³⁷ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten,

oder

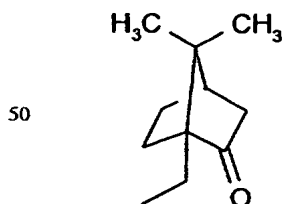
R²⁹ einen Rest der Formel -SO₂R bedeutet,

40 R² für (C₆-C₁₀)-Aryl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Amino und (C₁-C₆)-Alkyl,

oder

45 für den Rest der Formel

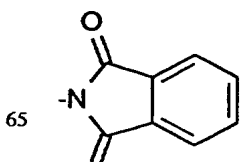


55 oder Morpholin steht, oder

für C₃-C₈-Cycloalkyl steht, oder

für (C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₂-C₁₂)-Alkenyl oder (C₂-C₁₂)-Alkynyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

60 Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Azido, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Perfluoralkoxy, partiell fluoriertem (C₁-C₆)-Alkoxy, einem Rest der Formel



DE 198 37 638 A 1

worin

R^{38} und R^{39} die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Nitro, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy und einer Gruppe der Formel $-NR^{40}R^{41}$,

worin

R^{40} und R^{41} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_1-C_6) -Acyl bedeuten, und einem 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

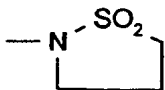
Halogen, Nitro, Hydroxy, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_6) -Alkoxy und einer Gruppe der Formel $-NR^{40}R^{41}$,

worin

R^{40} und R^{41} wie oben definiert sind,

oder

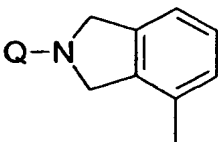
L und R^2 gemeinsam für einen Rest der Formel



stehen,

und deren Salze,

mit der Maßgabe, daß R^1 nicht für einen unsubstituierten oder wie oben beschriebenen substituierten Rest der Formel



stehen darf, worin Q die oben angegebene Bedeutung hat.

Aminoschutzgruppe im Rahmen der Erfindung sind die üblichen in der Peptid-Chemie verwendeten Aminoschutzgruppen.

Hierzu gehören bevorzugt: Benzyloxycarbonyl, 3,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 3,5-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 2,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 2-Nitro-4,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, tert.Butoxycarbonyl, Allyloxycarbonyl, Vinyloxycarbonyl, 2-Nitrobenzyloxycarbonyl, 3,4,5-Trimethoxybenzyloxycarbonyl, Cyclohexoxycarbonyl, 1,1-Dimethylethoxycarbonyl, Adamantylcarbonyl, Phthaloyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlor-tert-butoxycarbonyl, Menthylloxycarbonyl, Phenoxycarbonyl, 4-Nitrophenoxycarbonyl, Fluorenyl-9-methoxycarbonyl, Formyl, Acetyl, Propionyl, Pivaloyl, 2-Chloracetyl, 2-Bromacetyl, 2,2,2-Trifluoracetyl, 2,2,2-Trichloracetyl, Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Brombenzoyl, 4-Nitrobenzoyl, Phthalimido, Isovaleroyl oder Benzyloxymethylen, 4-Nitrobenzyl, 2,4-Dinitrobenzyl oder 4-Nitrophenyl.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Diese Mischungen der Enantiomeren und Diastereomeren lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile trennen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoessäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch Ammoniumverbindungen, die durch Überführung der freien Amine mittels Alkylierung hergestellt werden können.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten im allgemeinen die folgende Bedeutung: (C_1-C_{12}) -Alkyl steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, Isoheptyl, Octyl und Isooctyl genannt. Bevorzugt ist (C_1-C_8) -Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, z. B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl.

(C_2-C_{12}) -Alkenyl stehen im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für einen gerad-

DE 198 37 638 A 1

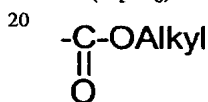
atomen und einer Doppelbindung. Besonders bevorzugt ist ein Alkenylrest mit 2 bis 3 und 2 bis 8 Kohlenstoffatomen und einer Doppelbindung. Beispielsweise seien Allyl, Propenyl, Isopropenyl, Butenyl, Isobutenyl, Pentenyl, Isopentenyl, Hexenyl, Isohexenyl, Heptenyl, Isoheptenyl, Octenyl und Isooctenyl genannt.

(C₂-C₁₂)-Alkinyl steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Dreifachbindungen. Bevorzugt ist der Niederalkylrest mit 2 bis etwa 10 Kohlenstoffatomen und einer Dreifachbindung. Besonders bevorzugt ist ein Alkylrest mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen und einer Dreifachbindung. Beispielsweise seien Acetylen, 2-Butin, 2-Pentin und 2-Hexin genannt.

(C₁-C₆)-Acyl steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für geradkettiges oder verzweigtes Niedrigalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die über eine Carbonylgruppe gebunden sind. Bevorzugt sind Alkylreste mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen. Ganz besonders bevorzugt sind beispielsweise Alkylreste mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl und Isobutylcarbonyl.

(C₁-C₆)-Alkoxy steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für einen über ein Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist Niederalkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentoxy, Isopentoxy, Hexoxy, Isohexoxy, Heptoxy, Isoheptoxy, Octoxy oder Isooctoxy genannt.

(C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl kann beispielsweise durch die Formel



dargestellt werden.

Alkyl steht hierbei für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt wird Niederalkoxycarbonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil. Beispielsweise seien die folgenden Alkoxycarbonylreste genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl.

(C₃-C₈)-Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.

cyclo(C₄-C₇)-Acyl steht im allgemeinen in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten für Cyclopropylcarbonyl, Cyclobutylcarbonyl, Cyclopentylcarbonyl oder Cyclohexylcarbonyl.

(C₆-C₁₀)-Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

(C₁-C₆)-Perfluoralkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 3 bis 13 Fluoratomen. Bevorzugt ist ein Alkoxyrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und 3 bis 9 Fluoratomen.

(C₁-C₆)-partiell fluoriertes Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 3 bis 5 Fluoratomen. Bevorzugt ist ein Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und 3 Fluoratomen. Besonders bevorzugt ist ein Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, der durch Trifluormethyl substituiert ist.

Halogen steht im Rahmen der Erfindung für Fluor, Chlor, Brom und Jod.

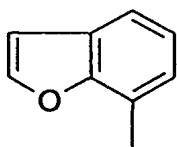
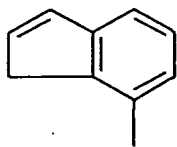
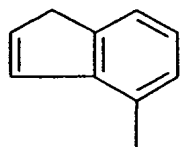
Aromatische, gesättigte und ungesättigte Heterocyklen stehen im Rahmen der Erfindung in Abhängigkeit von den oben aufgeführten Substituenten im allgemeinen für einen 5- bis 7-gliedrigen oder 5- bis 6-gliedrigen, vorzugsweise 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten und der gegebenenfalls auch über ein Stickstoffatom gebunden sein kann. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Pyrimidyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholin oder Piperidyl. Bevorzugt sind Pyridyl, Furyl, Morpholin, Piperidyl und Piperazinyl.

(C₃-C₆)-Keton steht im Rahmen der Erfindung für ein gesättigtes oder ungesättigtes Keton mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Aceton, Butanon, But-1-en-3-on, But-1-in-3-on, Pentan-3-on, Pentan-2-on, Pent-1-en-3-on, Pent-1-in-3-on, Penta-1,4-dien-3-on, 3-Methylbutan-2-on, Cyclopropylmethylketon, Cyclopentan-2-on, Hexan-3-on, Cyclohexanon, 2-Methylcyclopentan-2-on, 2-Ethylcyclobutan-2-on.

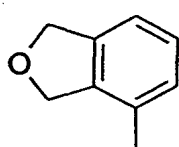
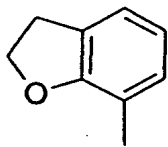
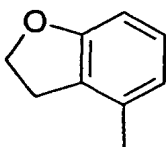
(C₁-C₆)-Aldehyd steht im Rahmen der Erfindung für einen gesättigten oder ungesättigten Aldehyd mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Butyraldehyd, Isobutyraldehyd, Cyclopropylcarbaldehyd, But-2-enal, But-2-inal, Pentanal, Isopentanal, Pivaldehyd, Cyclobutylcarbaldehyd, 2-Methylcyclopropylcarbaldehyd, Pent-2-enal, Pent-4-enal, Hexanal, 2-Cyclobutylacetaldehyd.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), worin R¹ für einen Rest der Formel

DE 198 37 638 A 1

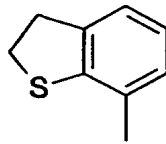
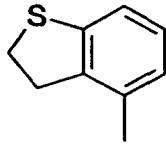
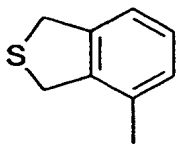


5

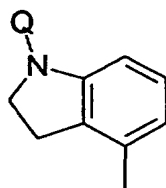
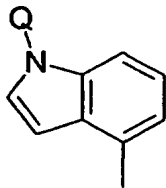
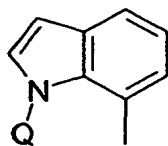


10

15



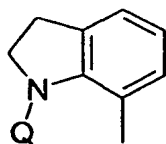
20



25

30

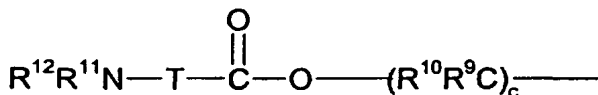
oder



35

steht,
worinQ Wasserstoff oder (C₁-C₃)-Alkyl bedeutet,und wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen 40
Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:Fluor, Chlor, Carboxyl, Hydroxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₃)-Alkoxy-carbonyl oder (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch
Fluor, Chlor oder Hydroxy substituiert sein kann,
und einen Rest der Formel

45



worin

50

c eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,T einen Rest der Formel -(CH₂)_d- bedeutet,

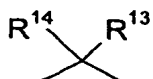
worin

d eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

55

oder

T für einen Teil eines Aminosäurerestes der Formel



60

steht,

worin

R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

oder

65

R¹³ Wasserstoff oder Methyl bedeutet

DE 198 37 638 A 1

wobei das Alkyl gegebenenfalls durch Methylthio, Hydroxy, Mercapto, Guanidyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR¹⁵R¹⁶ oder -NR¹⁷-OC- substituiert ist,

worin

R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl bedeuten

5 und

R¹⁷ Hydroxy, Benzyloxy, (C₁-C₆)-Alkoxy oder die oben aufgeführte Gruppe -NR¹⁵R¹⁶ bedeutet,

oder das (C₁-C₆)-Alkyl gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl substituiert ist, das sei-

nerseits durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom oder (C₁-C₄)-Alkoxy oder Amino substituiert ist,

oder

10 R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeuten,

oder

R¹¹ und R¹² gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinyl-Piperidinyl oder Piperazinylring bilden,

A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C₁-C₄)-Alkylen stehen,

D für ein Sauerstoffatom steht,

15 G für zweifach gebundenes Phenyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxy-

carbonyl, sowie Gruppen der Formeln -CO-O-(CH₂)_f-NR²⁰R²¹, -Na²²-SO₂R²³, -(CH₂)_g-(CO)_h-NR²⁴R²⁵ und -OR²⁶

worin

20 f eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

g und h gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

R²⁰ und R²¹ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R²² die oben angegebene Bedeutung von R⁶ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R²³ die oben angegebene Bedeutung von R⁷ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

25 R²⁴ und R²⁵ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder unabhängig voneinander einen Rest der Formel -(CH₂)_i-NR²⁷R²⁸ darstellen,

worin

i eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

und

30 R²⁷ und R²⁸ die oben angegebene Bedeutung von R²⁰ und R²¹ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R²⁶ Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

L für einen Rest der Formel



steht,

40 wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

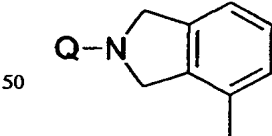
R² für (C₁-C₁₀)-Alkyl steht, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind die besteht aus:

Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Azido, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₅)-Perfluoralkoxy oder partiell fluo-

riertem (C₁-C₄)Alkoxy

45 und deren Salze,

mit der Maßgabe, daß R¹ nicht für einen unsubstituierten oder wie oben beschriebenen substituierten Rest der Formel



stehen darf, worin Q die oben angegebene Bedeutung hat.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

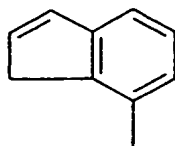
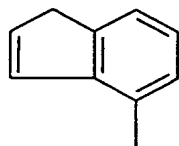
55 worin

R¹ für einen Rest der Formel

60

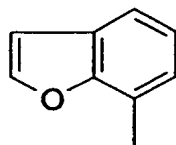
65

DE 198 37 638 A 1



5

oder



10

steht,

und wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

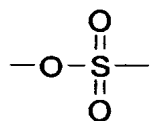
Chlor, Fluor, Hydroxyl, (C₁-C₃)-Alkoxy oder (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann, A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung stehen,

D für ein Sauerstoffatom steht,

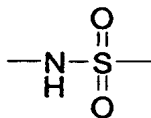
G für zweifach gebundenes Phenyl steht, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₃)-Alkyl, Hydroxy(C₁-C₃)alkyl oder (C₁-C₃)-Alkoxy

L für einen Rest der Formel



oder



25

steht,

wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt, R² für (C₁-C₈)-Alkyl steht, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Trifluormethyl oder Trifluormethyl-substituiertem (C₁-C₄)-Alkoxy, und deren Salze.

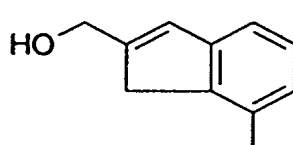
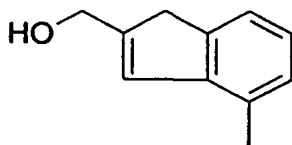
30

35

Ganz besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I),

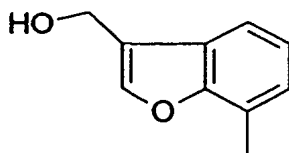
worin

R¹ für einen Rest der Formel



40

oder



45

50

steht,

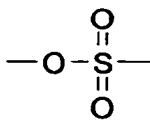
A und E für eine Bindung stehen,

D für ein Sauerstoffatom steht,

G für zweifach gebundenes Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist,

L für einen Rest der Formel

55



60

steht,

wobei die Anbindung des Restes an G linksbündig erfolgt,

R² für (C₁-C₄)-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor oder Trifluormethyl substituiert ist,

65

DE 198 37 638 A 1

funden, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

5 R^1 -A-D-E-G-M-H (II)

in welcher

R^1 , A, D, E und G die oben angegebene Bedeutung haben und
M für Sauerstoff oder $-N(R^{42})$ - steht

10 worin

R^{42} Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl ist,
mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

R^{43} -U- R^2 (III)

15

in welcher

R^2 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,
 R^{43} für Halogen, vorzugsweise Chlor oder Iod steht,
U für einen Rest der Formel $-SO_2$ -, $-SO$ -, $-CO$ -, $-P(O)(OR^{37})$ - oder eine Einfachbindung steht,

20 worin

R^{37} die oben angegebene Bedeutung hat,
zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)

R^1 -A-D-E-G-M-U- R^2 (Ia)

25

in welcher

R^1 , A, D, E, G, M, U und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,
in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt werden
oder

30

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

zunächst mit Chlorsulfonsäuretrialkylsilylester, vorzugsweise Chlorsulfonsäuretrimethylsilylester, umgesetzt werden,
mit einer Säure versetzt werden und dann mit einem Chlorierungsmittel, vorzugsweise Phosphorpentachlorid, zu einer
Verbindung der allgemeinen Formel (IV)

35

R^1 -A-D-E-G-M- SO_2 -Cl (IV)

in welcher

R^1 , A, D, E, G und M die oben angegebene Bedeutung haben,

40 umgesetzt werden und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

H-V- R^2 (V)

in welcher

45 R^2 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und

V für Sauerstoff oder Stickstoff steht,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)

R^1 -A-D-E-G-M- SO_2 -V- R^2 (Ib)

50

in welcher

R^1 , A, D, E, G, M, V und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,
in inerten Lösemitteln in Anwesenheit von $Bzl-NEt_3^+Cl^-$ und einer Base, umgesetzt werden
oder

55

[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)

R^1 -A-D'-H (VI)

60

in welcher

R^1 und A die oben angegebene Bedeutung haben und

D' für Sauerstoff, Schwefel oder $-N(R^{19})$ - steht und

R^{19} die oben angegebene Bedeutung hat,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

65

R^{44} -E-G- SO_2 -NH- R^2 (VII)

DE 198 37 638 A 1

E, G und R² die oben angegebene Bedeutung haben und
R⁴⁴ für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen, besonders bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom steht,
zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ic)

R¹-A-D'-E-G-SO₂-NH-R² (Ic)

in welcher

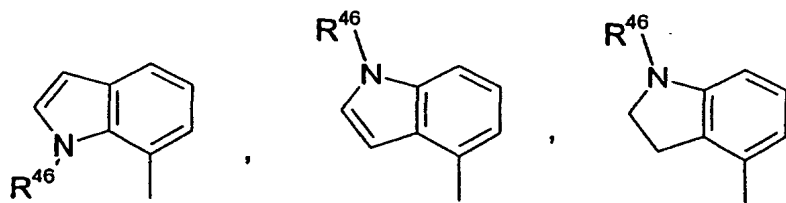
R¹, A, D', E, G und R² die oben angegebene Bedeutung haben,
umgesetzt werden,
oder

[D] Verbindungen der allgemeinen Formel (Id)

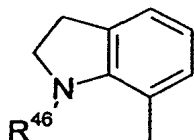
R⁴⁵-A-D-E-G-L-R² (Id)

in welcher

A, D, E, G, L und R² die oben angegebene Bedeutung haben und
R⁴⁵ für Reste der Formeln



oder



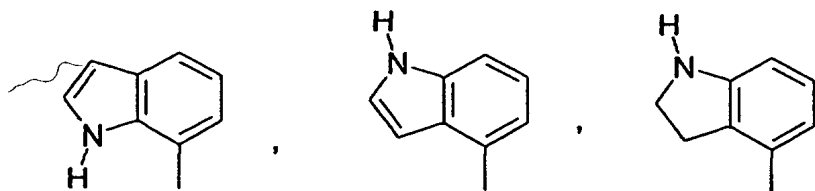
steht,
worin

R⁴⁶ für (C₁-C₆)-Alkyl steht,
mit Chlorameisensäureester, vorzugsweise Chlorameisensäure-1-(1-chlor)ethylester oder Chlorameisensäuremethylester, und anschließend mit Alkoholen, bevorzugt Methanol, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)

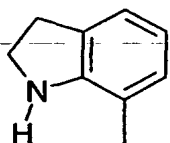
R⁴⁷-A-D-E-G-L-R² (Ie)

in welcher

A, D, E, G, L und R² die oben angegebene Bedeutung haben und
R⁴⁷ für Reste der Formeln



oder



steht,
umgesetzt werden
oder

[E] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)

mit (C₁-C₆)-Ketonen oder (C₁-C₆)-Aldehyden in Gegenwart eines Reduktionsmittels, vorzugsweise Natriumcyanobor-

DE 198 37 638 A 1

R⁴⁸-A-D-E-G-L-R² (If)

in welcher

A, D, E, G, L und R² die oben angegebene Bedeutung haben und

- 5 R⁴⁸ für (C₃-C₆)-Alkenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl steht,
umgesetzt werden
oder

[F] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

10

R⁴⁹-Q (VIII)

in welcher

Q die oben angegebene Bedeutung hat,

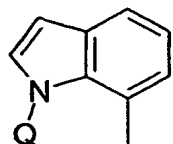
- 15 R⁴⁹ für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen steht,
in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ig)

R⁵⁰-A-D-E-G-L-R² (Ig)

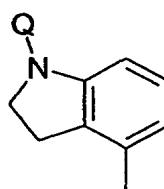
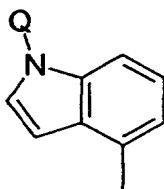
20 in welcher

A, D, E, G, L und R² die oben angegebene Bedeutung haben undR⁵⁰ für einen Rest der Formel

25

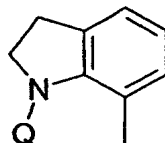


30



oder

35



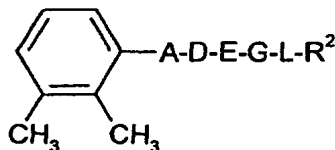
worin

Q die oben angegebene Bedeutung hat,

40 oder

[G] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ih)

45



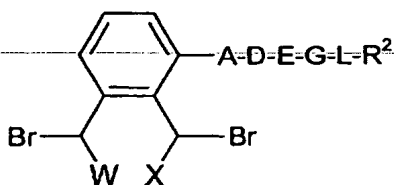
(Ih)

50 in welcher

A, D, E, G, L und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

durch radikalische Bromierung, beispielsweise mit N-Bromsuccinimid, in einem inerten Lösungsmittel in Verbindungen der allgemeinen Formel (Ii)

55



60

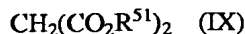
(Ii)

in welcher

A, D, E, G, L und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

- 65 und einer der Substituenten W oder X für Brom und der andere für Wasserstoff steht,
überführt werden,

DE 198 37 638 A 1

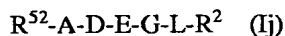


in welchen

R^{51} für $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl steht und

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ij)

5

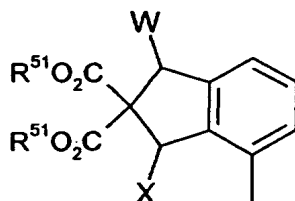


in welcher

A, D, E, G, L und R^2 die oben genannte Bedeutung haben und

R^{52} für einen Rest der Formel

10



15

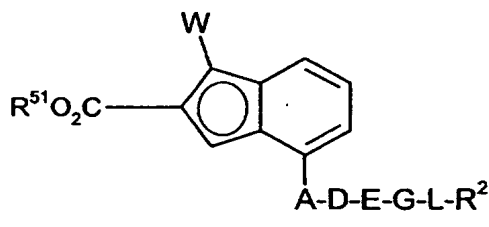
steht,

worin

R^{51} , W und X die oben genannte Bedeutung haben,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (X)

20



25

(X)

30

in welcher

A, D, E, G, L, R^2 , W und R^{51} die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden,

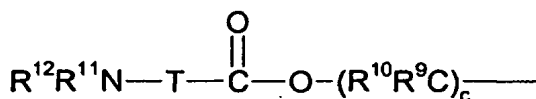
und abschließend eine Reduktion zu der Methylhydroxyfunktion durchführt,

oder

35

[H] im Fall, daß R^1 für die oben aufgeführten Ringe steht, die durch den Rest der Formel

40



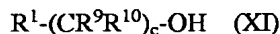
substituiert sind,

worin

c, T, R^9 , R^{10} , R^{11} und R^{12} die oben angegebene Bedeutung haben,

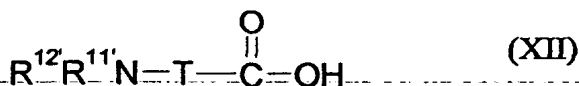
Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)

45



50

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)



55

in welcher

T die oben angegebene Bedeutung hat,

$\text{R}^{11'}$ für Wasserstoff steht

und

R^{12} für eine der oben aufgeführten Aminoschutzgruppen, vorzugsweise für tert.-Butyloxycarbonyl steht,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base und eines Hilfsstoffes,

umsetzt,

und die Aminoschutzgruppe nach üblichen Methoden abspaltet,

und dann gegebenenfalls die Aminogruppe mit einem Aldehyd oder Keton reaktiv alkyliert oder dialkyliert,

60

65

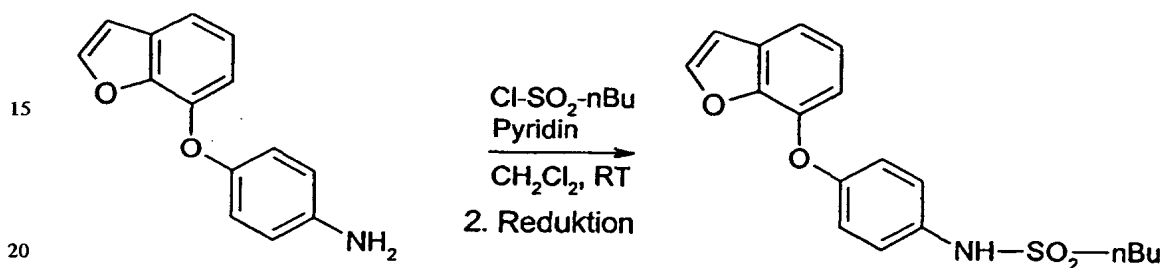
oder mit einem Halogenid alkyliert oder dialkyliert,

DE 198 37 638 A 1

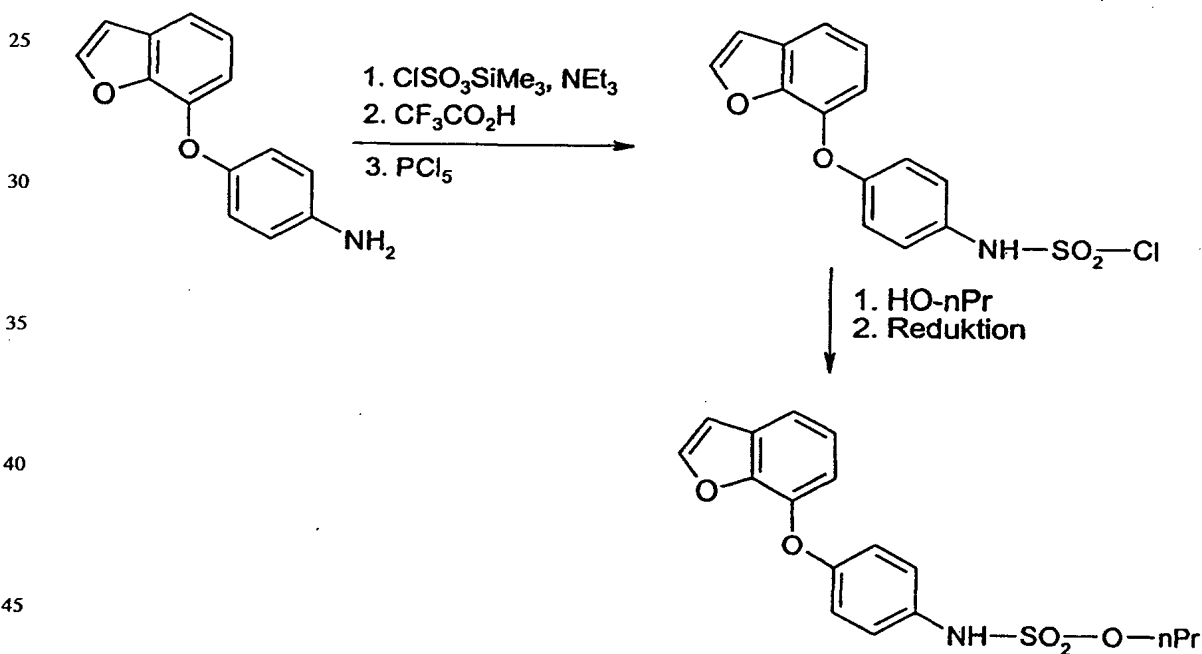
und in einem letzten Schritt eine Reduktion mit $\text{BH}_3 \times \text{S}(\text{CH}_3)_2$ in Tetrahydrofuran durchführt, und im Fall der reinen Enantiomeren eine HPLC-Trennung nach üblichen Methoden durchführt, und gegebenenfalls die oben aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden eingeführt und derivatisiert werden, und im Fall D ist $=\text{SO}-$ oder $-\text{SO}_2-$ ausgehend von den entsprechenden Thioethern ($\text{D} = \text{S}$) eine Oxidation nach üblichen Methoden durchgeführt wird, und im Fall der Ammoniumverbindungen ausgehend von den entsprechenden Aminen eine Alkylierung durchgeführt wird.

Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

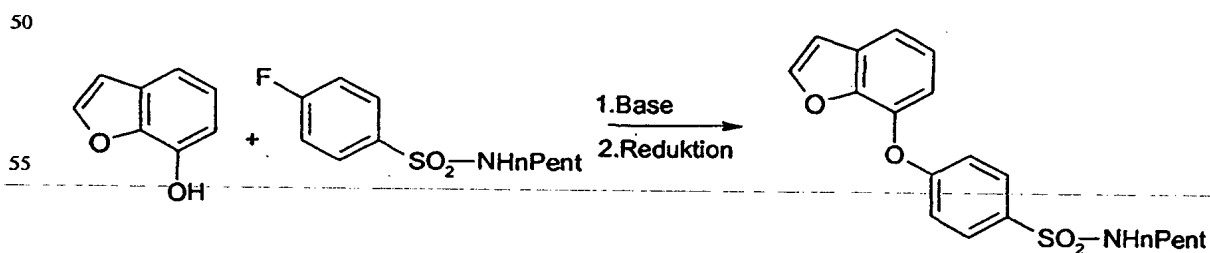
[A]



[B]

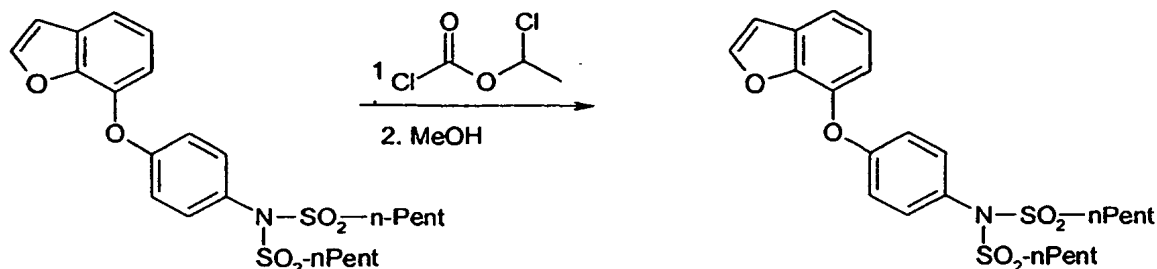


[C]



DE 198 37 638 A 1

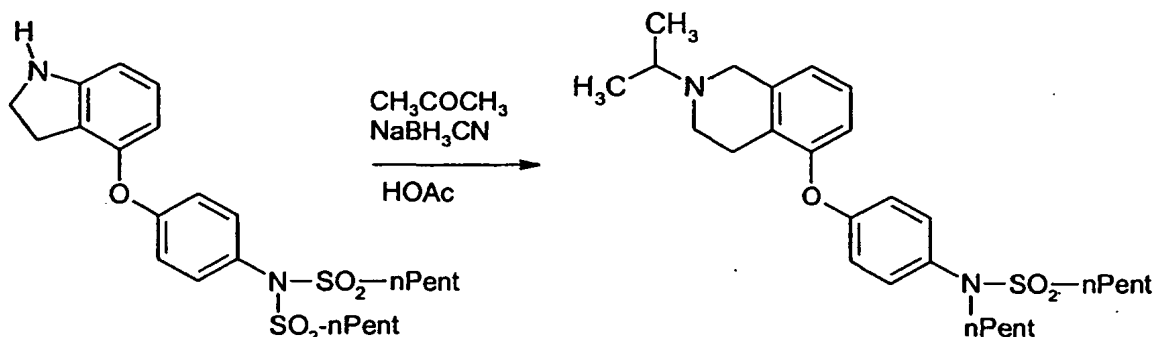
[D]



5

10

[E]

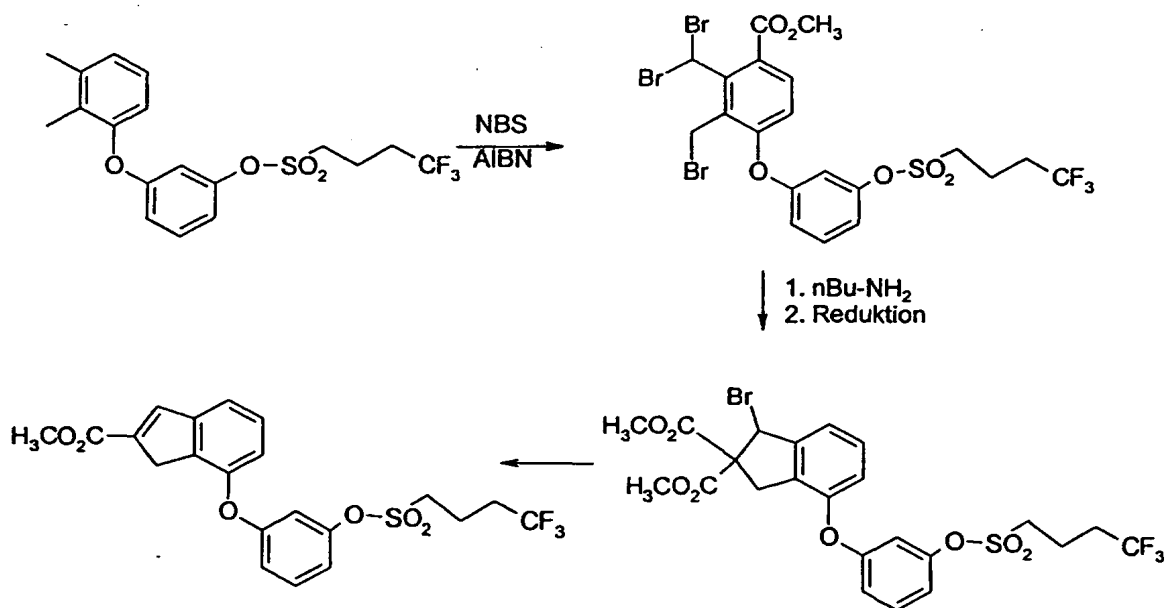


15

20

25

[G]



30

35

40

45

50

Als Lösemittel eignen sich Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriämid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist Dichlormethan.

55

Als Basen eignen sich im allgemeine Alkalihydride oder -alkoholate, wie beispielsweise Natriumhydrid oder Kaliumtert.butylat, oder cyclische Amine, wie beispielsweise Piperidin, Pyridin, Dimethylaminopyridin oder C₁-C₄-Alkylamine, wie beispielsweise Triethylamin. Bevorzugt sind Triethylamin, Natriumhydrid, Pyridin und/oder Dimethylaminopyridin.

60

Als Basen eignen sich außerdem üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, oder Alkalialkoholate wie Natriummethanolat, Natriummethanolat, Kaliummethanolat, Kaliummethanolat oder Kaliumtert.butanolat. Besonders bevorzugt sind Kaliumcarbo-

65

DE 198 37 638 A 1

Gegebenenfalls kann noch Toluol zugefügt werden.

Die Verfahren werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, die Verfahren bei Überdruck oder bei Unterdruck durchzuführen (z. B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) können beispielsweise hergestellt werden, indem man

5

[A'] Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)

$R^1-A-D'-H$ (XIII)

10

in welcher

R^1 , A und D' die oben angegebene Bedeutung haben, mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV)

$R^{53}-E-G-NO_2$ (XIV)

15

in welcher

E und G die oben angegebene Bedeutung haben und

R^{53} eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen, ist,

20

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt werden und anschließend mit üblichen Reduktionsmitteln, vorzugsweise $H_2/Pd/C$ in einem inerten Lösemittel oder mit Hydrazinhydrat, Pd/C, gegebenenfalls unter gleichzeitiger Hydrogenierung von (C-C)-Mehrfachbindungen, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa)

$R^1-A-D'-E-G-NH_2$ (IIa)

25

in welcher

R^1 , A, D', E und G die oben angegebene Bedeutung haben, umgesetzt werden, oder

30

[B'] Verbindungen der allgemeinen Formel (IIb)

$R^1-A-D-E-G-NH_2$ (IIb)

in welcher

35

R^1 , A, D, E und G die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit einem Nitrosierungsmittel, bevorzugt einer wäßrigen Lösung von Schwefelsäure und Natriumnitrit und anschließender Erwärmung, bevorzugt auf 60 bis 100°C, in Verbindungen der allgemeinen Formel (IIc)

$R^1-A-D-E-G-OH$ (IIc)

40

in welcher

R^1 , A, D, E und G die oben genannte Bedeutung haben, umgesetzt werden, oder

45

[C'] Verbindungen der allgemeinen Formel (XV)

R^1-R^{54} (XV)

50

in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat und

R^{54} für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen, besonders bevorzugt Brom, steht, mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XVI)

55

$HO-G-O-R^{55}$ (XVI)

in welcher

G die oben angegebene Bedeutung hat und

60

R^{55} für (C₁-C₆)-Alkyl, bevorzugt Methyl, steht, in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt Dimethylformamid oder Pyridin, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, bevorzugt Kaliumcarbonat, und gegebenenfalls in Anwesenheit von Kupfer(I/II)-Salzen, bevorzugt Kupfer(II)-Oxid oder Kupfer(I)-Iodid, in einem Temperaturbereich von 0°C bis 200°C, bevorzugt 80 bis 150°C und Normaldruck zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ik)

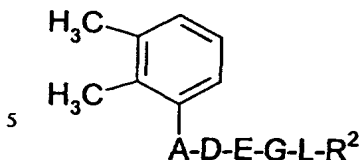
$R^1-O-G-O-R^{55}$ (Ik)

65

in welcher

in Anwesenheit von CuO (kat.), Kaliumcarbonat und Pyridin, die Verbindungen der allgemeinen Formel (XXII)

DE 198 37 638 A 1



(XXII)

in welcher

- 10 A, D, E, G, L und R² die oben angegebene Bedeutung haben, herstellt,

und abschließend mit Bromwasserstoffsäure und Eisessig die Hydroxyfunktion freisetzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XX) und (XXI) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

- 15 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XXII) können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), deren Löslichkeit in 0,9%iger wäßriger Kochsalzlösung bei 25°C bei mehr als 10 mg/l, besonders bevorzugt bei mehr als 100 mg/l liegt.

Überraschenderweise zeigen die neuen Arylsulfonamide und ihre Analoga ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

- 20 Sie zeichnen sich als hochwirksame Agonisten des CB1-Rezeptors und teilweise des CB2-Rezeptors aus. Sie können allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt werden zur Behandlung und/oder Prävention von neuronalen Schädigungen unterschiedlicher Ursache wie beispielsweise durch ischämischen, thromb- und/oder thrombembolischen, und hämorrhagischen Schlaganfall, Zuständen nach direkten und indirekten Verletzungen im Bereich des Gehirnes und des Schädels. Ferner zur Behandlung und/oder Prävention von cerebralen Ischämien nach sämtlichen operativen
- 25 Eingriffen am Gehirn oder peripheren Organen bzw. Körperteilen und damit einhergehenden oder vorausgehenden Zuständen krankhafter bzw. allergischer Natur, die primär und/oder sekundär zu einer neuronalen Schädigung führen können. Gleichfalls eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen auch zur Therapie von primären und/oder sekundären krankhaften Zuständen des Gehirnes, beispielsweise während oder nach cerebralen Vasospasmen, Migräne, Spastizität Hypoxie und/oder Anoxie nicht vorher genannter Genese, perinataler Asphyxie, Autoimmunerkrankungen, Stoffwechsel- und Organerkrankungen, die mit einer Schädigung des Gehirnes einhergehen können sowie Schädigungen des Gehirnes infolge primärer Gehirnerkrankungen beispielsweise Krampfleiden und artero- und/oder arteriosklerotischer Veränderungen. Zur Behandlung chronischer oder psychiatrischer Leiden wie beispielsweise Depression neurodegenerativer Erkrankungen wie beispielsweise Alzheimersche, Parkinsonsche oder Huntingtonsche Erkrankung, Multiple Sklerose, amyotrophische laterale Sklerose, Neurodegeneration durch akute und/oder chronische virale oder bakterielle Infektionen und Multiinfarktdemenz.

Darüber hinaus können sie in Arzneimitteln eingesetzt werden zur Behandlung von Schmerzzuständen, Emesis, Übelkeit, Glaukom, Asthma, Anorexie, Konvulsionen, Rheuma, Sedation und Bewegungsstörungen.

- Die erfindungsgemäßen Substanzen eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen, die durch bakterielle und/oder virale Infektion verursacht werden, die auf direkte und/oder indirekte Veränderungen des Immunsystems bzw. auf
- 40 Fehlsteuerungen unter Mitwirkung des Immunsystems beruhen, wie z. B. bei lokalen oder systemischen Autoimmunerkrankungen (z. B. Lupus erythematodes in allen seinen Varianten), entzündlichen und/oder autoimmunologisch bedingten Erkrankungen der Gelenke (z. B. primär chronische Polyarthritis, traumatisch bedingten Entzündungen), entzündlichen und/oder autoimmunologisch bedingten Erkrankungen des Knochen- und Muskelapparates, entzündlichen und/oder autoimmunologisch bedingten krankhaften Prozessen der inneren Organe (z. B. Morbus Crohn, Glomerulonephritis) und der äußeren Organe (z. B. allergische Reaktionen durch aerogene Aufnahme von Antigenen) und des zentralen Nervensystems (z. B. Multiple Sklerose, Morbus Alzheimer, psychiatrische Erkrankungen) sowie der Sinnesorgane, primären und/oder sekundären und/oder autoimmunologischen Erkrankungen des blutbildenden Systems und des Immunsystems (z. B. Abstoßungsreaktionen, AIDS) selbst, sowie bei Hauterkrankungen entzündlicher und/oder immunologischer Genese bei Mensch und Tier. Ferner wirken diese Substanzen bei den indirekten Symptomen dieser Erkrankungen wie z. B. Schmerz.

Bevorzugt ist ihre Verwendung zur Behandlung von Schmerz, Spastizität, cerebralen Ischämien und Schädel/Hirn-Trauma.

Zur Löslichkeitsbestimmung wurde eine Fällungsmethode herangezogen:

- 10 mg der Testsubstanz werden in 50 µl DMSO vollständig gelöst (Stammlösung). Von dieser Lösung gibt man 20 µl in
- 55 200 µl physiologische Kochsalzlösung. Diese Lösung wiederum wird zur Equilibrierung bei 25°C im Thermomixer Comfort (Fa. Eppendorf) bei 1400 rpm 1 Stunde geschüttelt.

Die ausgefallenen Teile der Testsubstanz werden mit der Biofuge 15 Fa. Heraeus 5 min bei 14000 rpm abzentrifugiert. 1300 µl des Überstandes werden erneut mit der Microfuge Fa. Beckmann bei 45000 rpm = 125000 g zentrifugiert.

- 10 µl dieses Zentrifugationsüberstandes werden nun mit 1000 µl DMSO verdünnt und diese Lösung an der HPLC gemessen. (FA. Hewlett Packard 1090, Methode:
- 60 Gradient von 100% PBS-Puffer pH = 4 innerhalb von 15 min auf 10% Puffer/90% Acetonitril, Säule: RP18).

- Die gemessene Peakfläche der HPLC-Messung wird mit einer Eichgerade auf die Substanzkonzentration umgerechnet. Für die Eichgerade werden 20 µl der Stammlösung sukzessiv mit DMSO so verdünnt, daß 5 Konzentrationen von 2.5 mg/l bis 2000 mg/l entstehen. Diese Lösungen werden ebenfalls an der HPLC gemessen (Methode s. o.) und die Peakflächen gegen die Konzentrationen aufgetragen.
- 65

DE 198 37 638 A 1

CB1-Luciferase Reportergen Test

1. Klonierung des Ratten Cannabinoid Rezeptors CB1

Gesamt-RNA aus Ratten-Hirn (das Gewebe wurde frisch getöteten Tieren entnommen und in flüssigem Stickstoff schockgefroren) wurde durch saure Guanidinium-Thiocyanat/Phenol/Chloroform-Extraktion (J. Biol. Chem. 1979, 18, 5294) isoliert und mittels reverser Transkriptase und Random-Primern (jeweils von Invitrogen) in cDNA überführt. Die Polymerase Ketten Reaktion (PCR, Bedingungen: 4 min 94°C, 1x; 1 min 94°C; 2 min 53°C; 1 min 72°C, 50 Zyklen; 1 min 94°C, 2 min 53°C, 4 min 72°C, 1x) wurde in einem Perkin Elmer Thermocycler mit dem Enzym Taq Polymerase (Perkin Elmer) durchgeführt; die eingesetzten Oligonukleotid-Primer (Basen 99 bis 122: 5'→3', "down"; 1556-1575: 3'←5', "up") waren von der publizierten Sequenz des Ratten Cannabinoid-Rezeptors (Nature 1990, 346, 561) abgeleitet und wurden auf einem DNA Synthesizer, Modell 1380 der Fa. Applied Biosystems, synthetisiert. Ein Teil der PCR-Reaktion wurde in einem 1%igen Agarose-Gel in 1x TBE-Puffer aufgetrennt und anschließend mit Ethidium-Bromid angefärbt, wobei nur eine Bande mit der erwarteten Länge sichtbar war (etwa 1,5 kb). Dieses PCR-Produkt wurde in den TA-Cloning Vektor (Invitrogen) subkloniert und die Nukleotid-Sequenz des Inserts mit T7DNA Polymerase (Sequenase, USA/Amersham) durch die Dideoxynukleotid-Kettenabbruch-Reaktion bestimmt. Das Insert besitzt eine Länge von 1477 Basenpaaren und enthält ein offenes Leseraster von 1419 Basenpaaren was einem Protein von 473 Aminosäuren entspricht. Die Anzahl der Basenpaare, die Position des offenen Leserasters und die Anzahl der Aminosäuren stimmen mit der publizierten Sequenz überein. Computer-Analysen wurden mit Hilfe der GCG Software Suite (Genetic Computer Group) durchgeführt. Das cDNA Insert wurde nach Partialverdauung mit HindIII und NotI (Biolabs) in den Expressionsvektor pRc/CMV (Invitrogen) subkloniert. Dieses Konstrukt (Plasmid CMV-RH) wurde für Transfektions-Experimente eingesetzt.

2. Stabile Transfektion der CHOLuc9 Reporter Zellen

CHOLuc9 Zellen wurden in 50% Dulbecco's modifiziertem Eagle Medium/50% F-12 (DMEM/F12) gezüchtet, das 10% foetales Kälberserum (FCS) enthält. Transfektionen wurden in 6-well Platten angesetzt. 7,5 µg Qiagen-gereinigte CMV-RH Plasmid DNA wurde pro 105 Zellen mit dem DOTAP Transfektions System zugegeben, entsprechend dem Versuchsprotokoll des Herstellers (Boehringer Mannheim). Transfizierte Zellen wurden mit 1 mg/ml G418 selektioniert und Einzelklone wurden durch Limiting Dilution auf 96-well Platten erhalten. Zelllinien, die den Cannabinoid-Rezeptor exprimieren, wurden nach Inkubation mit dem Cannabinoid-Rezeptor Agonisten, WIN-55,212-2, in Gegenwart von Forskolin an der Hemmung der Reportergen-Expression identifiziert. Mehrere stabil transfizierte und subklonierte Zelllinien wurden mittels RT-PCR, wie unter 1. beschrieben, weiter charakterisiert.

3. Test-Optimierung und pharmakologische Charakterisierung der CHO CB1 Reporter-Zelllinie

Der Luciferase-Test wurde mit dem Ziel hoher Sensitivität und Reproduzierbarkeit, geringer Varianz und guter Eignung für die Durchführung auf dem Robotersystem optimiert durch Variation mehrerer Testparameter, wie z. B. Zelldichte, Dauer der Anzuchtphase und der Testinkubation, Forskolin-Konzentration, Medium-Zusammensetzung. Zur pharmakologischen Charakterisierung der Zellen und zum Robotergestützten Substanz-Screening wurde das folgende Testprotokoll verwendet: Die Stammkulturen wurden in 50% Dulbecco's modifiziertem Eagle Medium/50% F-12 (DMEM/F12) mit 10% FCS bei 37°C unter 10% CO₂ gezüchtet und jeweils nach 2 bis 3 Tagen 1 : 10 gesplittet. Testkulturen wurden mit 5000 Zellen pro Napf in 96-well Platten ausgesät und 70 Stunden bei 37°C angezogen. Dann wurden die Kulturen vorsichtig mit Phosphat-gepufferter Saline gewaschen und mit serumfreiem Ultra-CHO Medium (Bio-Whittaker) rekonstituiert. Die in DMSO gelösten Substanzen wurden 1x in Medium verdünnt und zu den Testkulturen pipettiert (maximale DMSO-Endkonzentration im Testansatz: 0,5%). 20 Minuten später wurde Forskolin zugegeben und die Kulturen anschließend 3 Stunden im Brutschrank bei 37°C inkubiert. Danach wurden die Überstände entfernt und die Zellen durch Zugabe von 25 µl Lyserereagens (25 mM Triphosphat, pH 7, 8 mit 2 mM DTT, 10% Glycerin, 3% TritonX100) lysiert. Direkt danach wurde Luciferase Substrat Lösung (2,5 mM ATP, 0,5 mM Luciferin, 0,1 mM Coenzym A, 10 mM Tricin, 1,35 mM MgSO₄, 15 mM DTT, pH 7,8) zugegeben, kurz geschüttelt, und die Luciferase-Aktivität mit einem Hamamatsu Kamerasystem gemessen.

Zur Inaktivierung von G_i-Proteinen wurden die Testkulturen vor dem Test für 16 Stunden mit 5 ng/ml (Endkonz.) Pertussis Toxin behandelt.

Die IC₅₀-Werte wurden mit dem Programm GraphPadPrism berechnet (Hill-Gleichung, speziell: one site competition).

Aktivität im Ratten CB1-Rezeptor-Luciferase Reportergen Test

Beispiel	IC ₅₀ (nmol/l)
1	0,55

hCB2-Luciferase Reportergen Test

CHOLuc9 Zellen wurden mit dem humanen CB2-Rezeptor stabil transfiziert. Transfektion, Klonselektion und Testent-

DE 198 37 638 A 1

Die Stammkulturen wurden in 50% Dulbecco's modifizierten Eagle Medium/50% F-12 (DMEM/F12) mit 10% FCS bei 37°C unter 10% CO₂ gezüchtet und jeweils nach 2 bis 3 Tagen 1 : 10 gesplittet. Testkulturen wurden mit 5000 Zellen pro Napf in 96-well-Platten in DMEM/F12 Medium mit 5% FCS ausgesät und 70 Stunden bei 37°C angezogen. Dann wurde das Medium von den Kulturen entfernt und durch serumfreies Ultra-CHO Medium (Bio-Whittaker) ersetzt. Die in DMSO gelösten Substanzen (200× Endkonzentration) wurden zu den Testkulturen pipettiert (maximale DMSO-Endkonz. im Testansatz: 0,5%) und 20 min später wurde Forskolin zugegeben. Anschließend wurden die Kulturen 3,5 Stunden im Brutschrank bei 37°C inkubiert. Danach wurden die Überstände entfernt und die Zellen durch Zugabe von 25 µl Lyseagens (25 mM Trisphosphat, pH 7,8 mit 2 mM DTT, 10% Glycerin, 3% Triton X100) lysiert. Direkt anschließend wurden 50 µl Luciferase Substrat Lösung, doppelt konzentriert, (5 mM ATP, 1 mM, Luciferin, 0,2 mM Coenzym A, 10 mM Tricin, 1,35 mM MgSO₄, 15 mM DTT, pH 7,8) zugegeben, kurz geschüttelt, und die Luciferase-Aktivität mit einem Photomultiplier-Kamera-Meßsystem (Hamamatsu) bestimmt.

Die IC₅₀-Werte wurden mit dem Program GraphPad Prism™ berechnet (Hill-Gleichung; speziell: one site competition).

15 Bindungsstudien an Ratten Cortex Membranen

Membranprotein wird nach Standardmethoden aus unterschiedlichen Geweben bzw. von Zellen präpariert. Puffer, markierter Ligand, DMSO oder Testsubstanz werden zusammenpipettiert, anschließend werden 100 µg Protein hinzugegeben, die Mischung gut vermischt und 60 min bei 30°C im Wasserbad inkubiert. Nach Ablauf der Inkubationszeit wird die Reaktion durch Zugabe von eiskaltem Inkubationspuffer in jedes Röhrchen gestoppt. Nach Abfiltrieren wird mit 3/4 ml Inkubationspuffer nachgewaschen. Die Filter werden in Minivials überführt, die Radioaktivität wird in einem Flüssigszintillationszähler bestimmt.

25 Inhibition der Glutamat-Freisetzung

Nach Dekapitieren einer Ratte wird der Schädel eröffnet, das Gehirn herausgehoben und entlang der Mittelfurche durchschnitten. Der Hippocampus wird freipräpariert, vom restlichen Gewebe getrennt, in 350 µm dicke Schnitte geschnitten und für 60 min in Siebgefäßen bei 37°C inkubiert. Gefolgt von Basalwert und Stimulation 1 mit 75 mM KCl (S1) werden die Schnitte mit Testsubstanz inkubiert und dann die Stimulation mit KCl und Testsubstanz (S2) wiederholt. Die Glutamat-Konzentration der zu untersuchenden Proben wird dann über eine enzymatische Reaktion (GLDH) und fluorometrischer Messung von NADH gemessen. Anhand einer Eichkurve wird der Glutamatgehalt der Probe bestimmt, und unter Kenntnis des Proteingehaltes kann der Glutamatgehalt/mg Protein errechnet werden. Verglichen wird das Verhältnis S2/S1, Glutamat-Freisetzungsinhibitoren reduzieren dieses Verhältnis konzentrationsabhängig.

Mit der folgenden Testmethode kann die in vitro-Umwandlung der erfindungsgemäßen Aminosäureester in die entsprechenden Alkohole bestimmt werden.

Bestimmung der Stabilität von Substanzen im Blut verschiedener Spezies (Ratte, Hund, Human)

40 Prinzip der Methode

Die Testsubstanz wird in heparinisiertem Blut jeder Testspezies inkubiert. Zu geeigneten Zeitpunkten werden Aliquote des Ansatzes entnommen und in eine Acetonitrilvorlage pipettiert. Nach Zentrifugation wird der Überstand eingedampft und der Rückstand in einem für die Analytik geeigneten Lösungsmittel aufgenommen.

45 Material

Laborzentrifuge: Sigma 4K10 (Sigma Laborzentrifugen, Osterode, Germany)
Schüttler: KS500 (Janke und Kunkel, IKA Labortechnik, Staufen, Germany)
Wasserbad, Thermomix® 1442D (Braun-Melsungen, Melsungen, Germany)
50 Abdampfvorrichtung BAYER AG

Durchführung

Zur Bestimmung der Stabilität einer Testsubstanz in vitro wird die Substanz, die in einem kleinen Volumen eines geeigneten Lösungsmittels gelöst ist, in einer Konzentration von z. B. 2 µg/ml in 5 ml Blut bei 37°C über 5 Stunden inkubiert. Zu geeigneten Zeitpunkten werden 100 µl des Ansatzes zu 500 µl Acetonitrilvorlage pipettiert und gemischt. Nach Zentrifugation bei 3000 mm wird der Überstand entnommen und in einem Wasserbad bei 40°C zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in einem für die Analytik geeigneten Lösungsmittel aufgenommen.

60 Lösungsmittel: 10 µl EtOH/5 ml Blut
Schüttlergeschwindigkeit: 250 rpm
Zentrifugation 3000 rpm
Zentrifugationszeit: 10 min
Blutvolumen: 5 ml
65 Blutaliquote: 100 µl
Inkubationszeiten: 0, 2, 5, 10, 15, 30, 45 Minuten, 1, 2, 3, 5 Stunden

DE 198 37 638 A 1

Pharmakokinetik der Substanzen in der Ratte

1. Intravenöse Infusion

Die Substanz wird über einen Venenkatheter (Introcan®, 22G1, Braun, Melsungen, Germany) über eine laterale Schwanzvene direkt in den Blutstrom infundiert. Für die exakte Verabreichung der gewählten Dosis und des Volumens wird eine kalibrierte 10 ml Spritze verwendet. Für die Infusion wird die Pumpe Nr. 540210 von TSE, Bad Homburg, FRG benutzt. 5

2. Probenahme und Aufarbeitung

10

Blut und Plasma

Blutproben werden von katheterisierten Tieren (Vena jugularis) in heparinisierten Röhrchen gesammelt. Das Blut wird zentrifugiert und das Plasma auf geeignete Weise für die Analytik vorbereitet. Das Plasma wird bis zur Analytik bei < -15°C aufbewahrt. 15

Pharmakokinetik der Substanzen im Hund

1. Intravenöse Infusion

20

Nach Kanülierung einer oberflächlichen Vene am Vorder- oder Hinterlauf wird die Substanz direkt in den Blutstrom infundiert. Der Venenkatheter (z. B. Introcan® 20 G/1 $\frac{1}{4}$, B. Braun, Melsungen, Germany) wird mit einer kalibrierten Spritze, welche an der Infusionspumpe befestigt ist, verbunden. 25

2. Probenahme und Aufarbeitung

Blut und Plasma

Blutproben werden durch Punktion einer oberflächlichen Vene am Vorder- oder Hinterlauf oder einer Jugularvene entnommen. Die für die Infusion benutzte Extremität wird für die Blutentnahme nicht verwendet. Das Blut wird zentrifugiert und das Plasma bis zur Analytik bei < -15°C aufbewahrt. 30

Hypothermie

35

1. Agonismus Prüfung

Fünf Minuten nach Bestimmung der Basal-Körpertemperatur via Oesophagus Temperatursonde wird die Prüfsubstanz (i.v.) appliziert. Eine Kontrollgruppe erhält, ebenfalls i.v., nur das Lösungsmittel der Prüfsubstanzen. Die Körpertemperatur wird 7,5, 15, 30 und 60 Minuten nach i.v.-Applikation gemessen. Die Gruppengröße pro Dosis beträgt 5-7 Tiere (Ratten). 40

2. Antagonismus Prüfung

60 Minuten vor Prüfsubstanz Applikation wird der spezifische CB1 Antagonist SR 141716A, der Kontrollgruppe nur das Lösemittel (Solutol/0,9% NaCl) intraperitoneal appliziert. Die basale Körpertemperatur wird fünf Minuten vor Applikation von SR 141716A via Oesophagus Temperatursonde gemessen. Das weitere Vorgehen entspricht der Methode "Agonismus Prüfung". Die Gruppengröße pro Dosis beträgt 5-7 Tiere (Ratten). 45

Permanente focale cerebrale Ischämie bei der Ratte (MCA-O)

50

Unter Isofluran Anästhesie wird die Arteria cerebri media einseitig freipräpariert mittels Elektrokoagulation diese und deren Nebenäste irreversibel verschlossen. Als Folge des Eingriffs entsteht ein cerebraler Infarkt. Während der Operation wird die Körpertemperatur des Tieres auf 37°C gehalten. Nach Wundverschluß und Abklingen der Narkose werden die Tiere wieder in ihren Käfig entlassen. Die Substanzapplikation erfolgt nach unterschiedlichen zeitlichen Schemata und über unterschiedliche Applikationswege (i.v., i.p.) nach der Okklusion. Die Infarktgröße wird nach 7 Tagen bestimmt. Dazu wird das Gehirn entnommen, histologisch aufgearbeitet und mit Hilfe eines computergestützten Auswertesystems das Infarktvolumen bestimmt. 55

Subdurales Hämatom bei der Ratte (SDH)

60

Unter Anästhesie wird den Tieren einseitig subdural Eigenblut injiziert. Unter dem Hämatom bildet sich ein Infarkt. Die Substanzapplikation erfolgt nach unterschiedlichen zeitlichen Schemata und über unterschiedliche Applikationswege (i.v., i.p.). Die Bestimmung der Infarktgröße erfolgt wie beim Modell der Permanenten focalen Ischämie bei der Ratte (MCA-O) beschrieben. 65

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten,

DE 198 37 638 A 1

5 dung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d. h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z. B. im Fall
15 der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,01 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in
15 einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzeldosen über den Tag zu verteilen.

Ausgangsverbindungen

Beispiel 1A

Thiocyansäure-4,4,4-trifluorbutylester



25 Eine gerührte Lösung von 4,4,4-Trifluorbutanol (35 g; 0,027 mol) und -Triethylamin (28,3 g; 0,280 mol) in 200 ml Dichlormethan wurde bei 0°C tropfenweise mit einer Lösung von Methansulfonsäurechlorid (32,1 g; 0,280 mol) in 100 ml Dichlormethan versetzt. Nach Ende der Zugabe wurde weitere 30 min gerührt, dann auf Eis gegossen und anschließend die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem
30 Druck aufkonzentriert. Es wurden 55 g rohes 4,4,4-Trifluorbutyl-methansulfonat als oranges Öl erhalten.

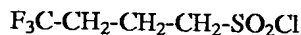
Das Mesylat (55 g) wurde mit Natriumthiocyanat (30,6 g; 0,30 mol) in Aceton (300 ml) 6 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde die Mischung auf Eis gegossen, die Phasen getrennt und die organische über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Aufkonzentrieren unter vermindertem Druck wurden 41 g (89%
d.Th.) Thiocyansäure-4,4,4-trifluorbutylester als Öl erhalten.

35 ^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3 ; CFCl_3) δ [ppm]: -66,3

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ [ppm]: 2,15 (m, 2H); 2,3 (m, 2H); 3,05 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H)

Beispiel 2A

4,4,4-Trifluorbutansulfonsäurechlorid



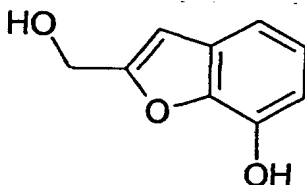
45 In eine Lösung von Beispiel 1A (40 g; 0,236 mol) in wäßriger Essigsäure (150 ml Essigsäure und 70 ml Wasser) wurde bei 20°C bis 40°C Chlor eingeleitet und der Fortschritt der Reaktion gaschromatographisch verfolgt. Als die Chlorierung vollständig war, wurde der Überschuß Chlor mittels Durchleitung eines Stickstoffstromes verdrängt, 200 ml Wasser zugefügt und die Reaktionsmischung mit Dichlormethan mehrfach extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, davon abfiltriert und unter vermindertem Druck aufkonzentriert. Man erhielt 44 g (89% d.Th.) 4,4,4-Trifluorbutansulfonsäurechlorid als gelbes Öl.

50 ^{19}F -NMR (376 MHz, CDCl_3 ; CFCl_3) δ [ppm]: -66,65 (t, $J = 10$ Hz)

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ [ppm]: 3,8 (m, 2H); 2,35 (m, 4H)

Beispiel 3A

7-Hydroxy-2-hydroxymethyl-benzofuran



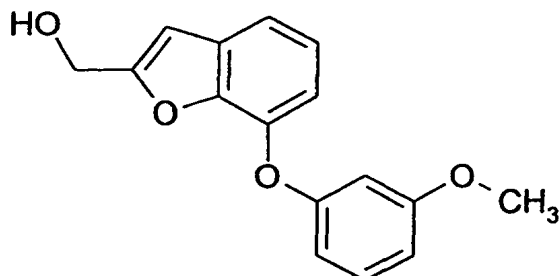
65 Eine Lösung von 2-Hydroxymethyl-7-methoxy-benzofuran (2,94 g; 16,5 mmol; Herstellung WO 96 20925) in N-Methylpyrrolidon (45 ml) wird mit wasserfreiem Natriumsulfid (6,89 g; 88,3 mmol) versetzt und 48 h bei 160°C unter Argon gerührt. Die Reaktionsmischung wird nach dem Abkühlen in 300 ml 2 N HCl gegossen und mit Ethylacetat

DE 198 37 638 A 1

Ausbeute: 1,83 g (68% d. Th.)
Smp.: 136–138°C
 $R_f = 0,36$ (Toluol/Ethylacetat = 1 : 1)
MS (DCl/NH₃): $m/z = 182$ (M+NH₄)

Beispiel 4A

2-Hydroxymethyl-7-(3-methoxyphenoxy)-benzofuran

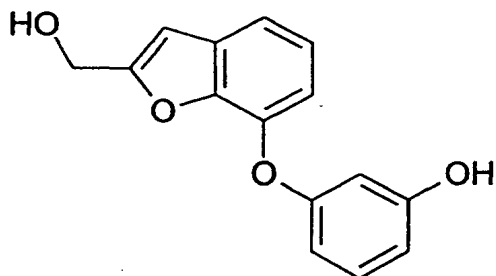


Beispiel 3A (1,85 g; 11,3 mmol) 3-Bromanisol (12,65 g; 67,6 mmol) und Kaliumcarbonat (3,12 g; 22,5 mmol) werden in Pyridin (60 ml) unter Argon vorgelegt und unter Rühren auf 140°C erhitzt. Nach Zugabe von Kupfer(I)-iodid (2,15 g; 11,3 mmol) wird der Ansatz 27 h bei 140°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird über Kieselgur filtriert, mit Dichlormethan (150 ml) gewaschen und i.V. eingengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat (200 ml) und Wasser (200 ml) aufgenommen und der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und verworfen. Nach Phasentrennung wird die organische Phase mit 1 N HCl (2 × 200 ml) und Wasser (200 ml) gewaschen, getrocknet (Na₂SO₄) und i.V. eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol/Ethylacetat (5 : 1) chromatographiert.

Ausbeute: 2,05 g (67% d. Th.)
 $R_f = 0,30$ (Toluol/Ethylacetat = 5 : 1)
MS (DCl/NH₃): $m/z = 288$ (M+NH₄)

Beispiel 5A

2-Hydroxymethyl-7-(3-hydroxyphenoxy)-benzofuran

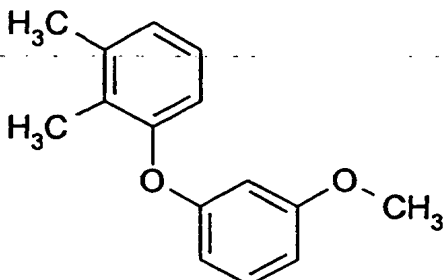


Die Herstellung erfolgte in Analogie zur Herstellung des Beispiels 3A ausgehend von Beispiel 4A (1,95 g; 7,21 mmol).

Ausbeute: 0,465 g (25% d. Th.)
 $R_f = 0,47$ (Toluol/Ethylacetat = 1 : 1)
MS (ESI): $m/z = 279$ (M+Na)

Beispiel 6A

3-(2,3-Dimethylphenoxy)-anisol



2,3-Dimethyl-1-brombenzol (80,0 g; 0,432 mol), 3-Methoxyphenol (107,3 g; 0,865 mol) und Kaliumcarbonat (119,5 g; 0,865 mol) werden unter Argon in Pyridin (350 ml) vorgelegt und auf 100°C erhitzt. Nach Zugabe von Kupfer-

DE 198 37 638 A 1

eingengt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit halbkonz. Salzsäure auf pH 2–3 eingestellt. Nach Phasentrennung wird die organische Phase mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i.V. einrotiert. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Tol.: EE = 5 : 1 chromatographiert.

Ausbeute: 94,9 g (36% d. Th.)

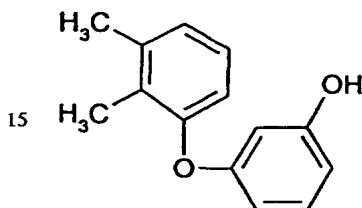
5 $R_f = 0,76$ (Toluol)

MS (DCI/NH_3): $m/z = 246$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

Beispiel 7A

10

3-(2,3-Dimethylphenyloxy)-phenol



20

Beispiel 6A (109,6 g; 480 mmol) wird in 48% wäbrigem Bromwasserstoff (900 ml) und Essigsäure (1500 ml) vorgelegt und über Nacht unter Rückfluß gerührt. Anschließend wird der Ansatz im Vakuum eingengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol : EE (10 : 1) chromatographiert.

25 Ausbeute: 86,5 g (83% d.Th.)

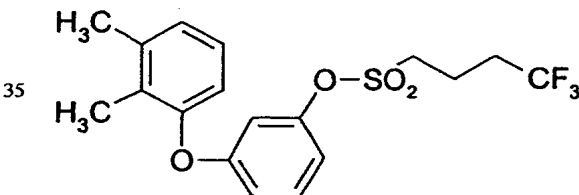
$R_f = 0,15$ (Toluol)

MS (ESI): $m/z = 215$ ($\text{M} + \text{H}$)

Beispiel 8A

30

4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-(2,3-dimethylphenyloxy)-phenylester



40

Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Herstellung des Beispiels 1 ausgehend von Beispiel 7A (4,54 g; 21,2 mmol).

Ausbeute: 7,80 g (95% d.Th.)

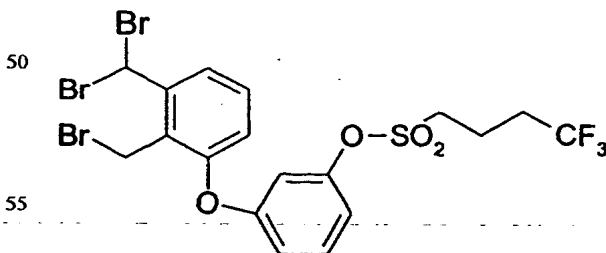
$R_f = 0,51$ (Toluol)

MS (DCI/NH_3): $m/z = 406$ ($\text{M} + \text{NH}_4$)

45

Beispiel 9A

4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-(2-brommethyl-3-dibrommethylphenyloxy)-phenylester



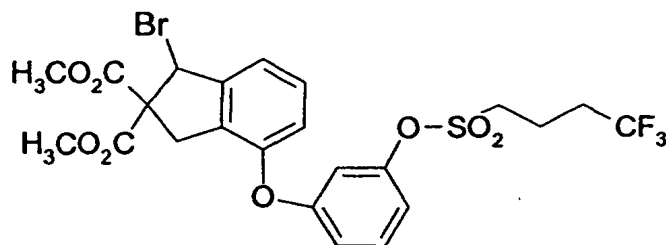
Eine Lösung von Beispiel 8A (6,76 g; 17,4 mmol) in Tetrachlorkohlenstoff (150 ml) wird mit N-Bromsuccinimid (6,50 g; 36,5 mmol) versetzt, auf Rückfluß erhitzt und unter Rühren 5 h mit einer 300 W-Lampe bestrahlt. Nach dem Abkühlen wird ausgefallenes Succinimid abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol chromatographiert. Man erhält ein Gemisch (ca. 5 : 1) von 4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-(2,3-bisbrommethylphenyloxy)-phenylester und dem gewünschten Produkt (HPLC, Nucleosil C18, Acetonitril, 0,01 M H_3PO_4). Das so erhaltene Gemisch wurde ohne weitere Reinigung weiter verwendet.

65

DE 198 37 638 A 1

Beispiel 10A

(R,S)-4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-(1-Brom-2,2-bis-methoxycarbonyl-indanyl-4-oxy)-phenylester



Das in Beispiel 9A erhaltene ca. 5 : 1-Gemisch von 4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure 3-(2,3-bis-brommethylphenyloxy)-phenylester und 4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-(2-brommethyl-3-dibrommethylphenyloxy)-phenylester (6,00 g) wird in 2-Butanon (150 ml) gelöst. Nach Zugabe von Malonsäuredimethylester (1,136 g; 8,6 mmol) und Kaliumcarbonat (5,35 g; 38,7 mmol) wird das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen werden die nicht gelösten Salze abgesaugt und das Filtrat i.V. eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol: Ethylacetat (20 : 1) chromatographiert. Als Hauptprodukt wird 4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-(2,2-bis-methoxycarbonyl-indanyl-4-oxy)-phenylester (1,95 g; 35% d. Th., $erR_f = 0,45$ (Toluol/Ethylacetat = 20 : 1)) erhalten.

Ausbeute an Beispiel 10A: 0,82 g (16% d. Th.)

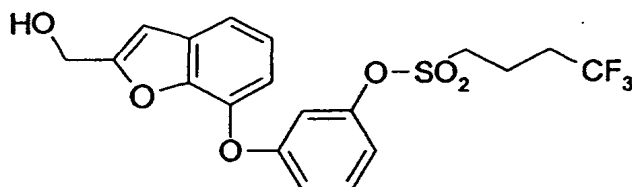
$R_f = 0,52$ (Toluol/Ethylacetat = 20 : 1)

MS (DCI/ NH_3): $m/z = 612, 614$ ($M+NH_4$)

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

2-Hydroxymethyl-7-[3-(4,4,4-trifluorbutyl-1-sulfonyloxy)phenyl-1-oxy]-benzofuran



Eine Lösung von Beispiel 5A (0,382 g; 1,49 mmol) in Dichlormethan (10 ml) wird bei RT unter Argon mit Beispiel 2A (0,314 g; 1,49 mmol) versetzt und 1 h bei RT gerührt. Nach Zugabe von Triethylamin (0,151 g; 1,49 mmol) wird weitere 48 h bei RT gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung mit Wasser (2 x 50 ml) gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i.V. eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol/Ethylacetat (10 : 1) chromatographiert.

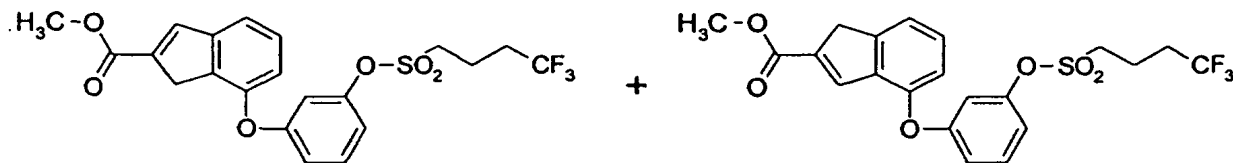
Ausbeute: 0,292 g (45% d. Th.)

$R_f = 0,67$ (Toluol/Ethylacetat = 1 : 1)

MS (DCI/ NH_3): $m/z = 448$ ($M+NH_4$)

Beispiele 2 und 3

4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-(2-methoxycarbonyl-indenyl-4-oxy)-phenylester und 4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-(2-methoxycarbonyl-indenyl-7-oxy)-phenylester



Beispiel 2

Beispiel 3

Eine Lösung von Beispiel 10A (0,904 g; 1,52 mmol) in Essigsäure (9 ml) und Bromwasserstoff, 48% 1 g in Wasser (3 ml) wird 24 h unter Rückfluß gerührt. Anschließend wird der Ansatz im Vakuum eingengt, der Rückstand in Ethylacetat (50 ml) aufgenommen und mit Wasser (3 x 50 ml) gewaschen. Die vereinten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und i.V. eingengt. Der Rückstand wird in Dichlormethan (8 ml) gelöst und bei $-10^\circ C$ unter Argon mit Methanol (0,243 g, 7,60 mmol), N-Ethyl-N'-3-(dimethylaminopropyl)-carbodiimid Hydrochlorid (0,321 g; 1,67 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (0,019 g; 0,15 mmol) versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Der Ansatz wird mit Wasser, zweimal mit ges. wäßriger $NaHCO_3$ -Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und i.V. eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol/Ethylacetat (10 : 1) chromatographiert.

Ausbeute: 0,357 mg (51% d. Th. eines ca. 2 : 1-Gemisches des Beispiel 2 und 3)

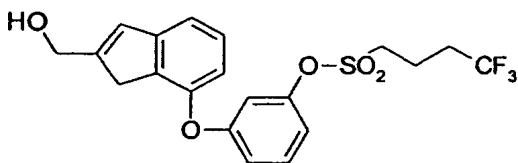
DE 198 37 638 A 1

Indenylsubstituenten von Beispiel 3)

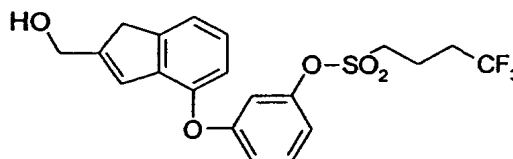
MS(DCI/NH₃): m/z = 474 (M+NH₄)

Beispiele 4 und 5

4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-(2-hydroxymethyl-indenyl-4-oxy)-phenylester (Beispiel 4) und 4,4,4-Trifluor-1-butansulfonsäure-3-(2-hydroxymethyl-indenyl-7-oxy)-phenylester (Beispiel 5)



Beispiel 4



Beispiel 5

Zur Lösung des 2 : 1-Gemisches der Beispiele 2 und 3 (283 mg, 0,62 mmol) in Dichlormethan (10 ml) tropft man bei -70°C unter Argon Diisobutylaluminiumhydrid, 1 M in Dichlormethan (1,55 ml; 1,55 mmol) und läßt 45 min bei -70°C rühren. Anschließend wird der Ansatz auf -10°C erwärmt und mit Methanol (1 ml) und einer ges. wäßrigen Natrium-Kalium-Tartrat-Lösung (20 ml) versetzt. Die Wasserphase wird mit Dichlormethan (2 x 50 ml) extrahiert und die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄) und i.V. eingengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Toluol/Ethylacetat = 2 : 1 chromatographiert. Man erhält ein ca. 2 : 1-Gemisch der Beispiele 4 und 5 (R_f = 0,56, Toluol/Ethylacetat = 1 : 1, MS (DCI/NH₃): m/z = 446 (M+NH₄)). Dieses Gemisch (120 mg) wird mittels präparativer HPLC (Daicel Chiralpak AD, 10 µm, 250 x 20 mm, Fluß 6 ml/Min., Laufmittel 35% n-Heptan und 65% Ethanol, Detektion 260 nM, T = 40°C) in die Regioisomeren Beispiel 4 und Beispiel 5 getrennt.

Beispiel 4

Ausbeute: 54 mg

Retentionszeit: 4,01 min

¹H-NMR (D6-DMSO): δ = 3,2 (2H; 3-CH₂ vom Indanylsubstituenten), 6,71 (1H; 1-CH vom Indanyl) ppm

Beispiel 5

Ausbeute: 32 mg

Retentionszeit: 4,54 min

¹H-NMR (D6-DMSO): δ = 3,48 (2H; 3-CH₂ vom Indanylsubstituenten), 6,50 (1H; 1-CH vom Indanylsubstituenten)

Patentansprüche

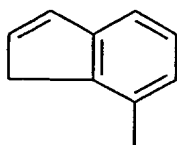
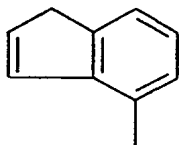
40

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

R¹-A-D-E-G-L-R² (I)

45

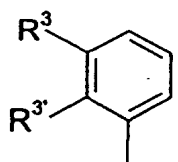
in welcher

R¹ für einen Rest der Formel

50

55

oder



60

worin

R³ und R^{3'} gemeinsam unter Einbezug der phenylischen Doppelbindung einen 5-gliedrigen, gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen Heterocyclus bilden, der ein bis zwei Heteroatome aus der Reihe S, N oder O oder einen Rest der Formel -NQ enthält,

worin

65

Q Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

und wobei alle oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiede-

DE 198 37 638 A 1

durch Halogen, C₁-C₆-Alkylsulfonyloxy, Azid, Amino, Mono(C₁-C₆)-Alkylamino, Di(C₁-C₆)-Alkylamino oder Hydroxy substituiert sein kann,
einer Gruppe der Formel -(CO)_b-NR⁴R⁵,

worin

b eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, Phenyl, (C₁-C₆)-Acyl, cyclo(C₄-C₇)-Acyl, Benzoyl oder (C₁-C₆)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Amino, Mono(C₁-C₆)-Alkylamino, Di(C₁-C₆)-Alkylamino substituiert ist, bedeuten,

oder

R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere weitere(s) Heteroatom(e) aus der Reihe S, O und/oder einen oder mehrere Rest(e) der Formel -NR⁸ enthalten kann,

worin

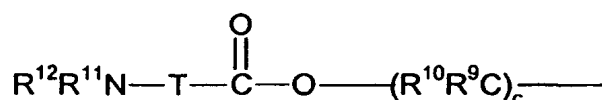
R⁸ Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeutet,

und

einer Gruppe der Formel -NR⁶-SO₂-R⁷ worin

R⁶ Wasserstoff, Phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeutet,

R⁷ Phenyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet, und einen Rest der Formel



worin

c eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

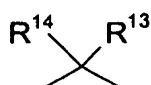
T einen Rest der Formel -(CH₂)_d- bedeutet,

worin

d eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

oder

T einen Teil eines Aminosäurerestes der Formel



bedeutet,

worin

R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

oder

R¹³ Wasserstoff oder Methyl bedeutet

und

R¹⁴ (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl oder Wasserstoff bedeutet, oder

(C₁-C₈)-Alkyl bedeutet,

wobei das (C₁-C₈)-Alkyl gegebenenfalls durch Methylthio, Hydroxy, Mercapto, Guanidyl oder durch eine Gruppe der Formel -NR¹⁵R¹⁶ oder -NR¹⁷-OC- substituiert ist,

worin

R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl oder Phenyl bedeuten

und

R¹⁷ Hydroxy, Benzyloxy, (C₁-C₈)-Alkoxy oder die oben aufgeführte Gruppe -NR¹⁵R¹⁶ bedeutet,

oder das (C₁-C₈)-Alkyl gegebenenfalls durch (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder Phenyl substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Halogen oder (C₁-C₆)-Alkoxy oder Amino substituiert ist,

oder das (C₁-C₈)-Alkyl gegebenenfalls durch Imidazolyl oder Indolyl substituiert ist, worin die entsprechenden -NH-Funktionen gegebenenfalls durch (C₁-C₆)-Alkyl oder durch eine Aminoschutzgruppe geschützt sind,

R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder eine typische Aminoschutzgruppe bedeuten,

oder

R¹¹ und R¹² gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S, O oder einen Rest der Formel -NR¹⁸ enthalten kann,

worin

R¹⁸ Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder Phenyl bedeutet,

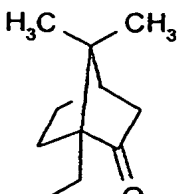
A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C₁-C₄)-Alkylen stehen,

D für ein Sauerstoffatom oder für einen Rest der Formel -S(O)_e- oder -N(R¹⁹)- steht,

worin

e eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

R⁹ Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeutet,

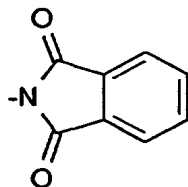


DE 198 37 638 A 1

oder Morpholin steht, oder

für C₃-C₈-Cycloalkyl steht, oder für (C₁-C₁₂)-Alkyl, (C₂-C₁₂)-Alkenyl oder (C₂-C₁₂)-Alkinyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Cyano, Azido, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Perfluoralkoxy, partiell fluoriertem (C₁-C₆)-Alkoxy, einem Rest der Formel



worin

R³⁸ und R³⁹ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Halogen, Nitro, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy und einer Gruppe der Formel -NR⁴⁰R⁴¹,

worin

R⁴⁰ und R⁴¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Acyl bedeuten, und einem 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu drei Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, gegebenenfalls substituiert mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

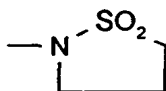
Halogen, Nitro, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy und einer Gruppe der Formel -NR⁴⁰R⁴¹

worin

R⁴⁰ und R⁴¹ wie oben definiert sind,

oder

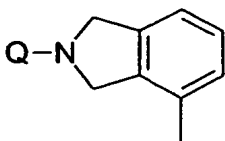
L und R² gemeinsam für einen Rest der Formel



stehen,

und deren Salze,

mit der Maßgabe, daß R¹ nicht für einen unsubstituierten oder wie oben beschriebenen substituierten Rest der Formel



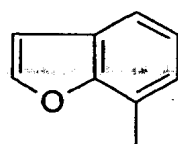
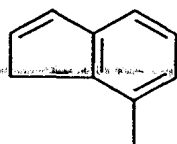
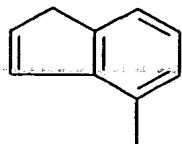
stehen darf, worin Q die oben angegebene Bedeutung hat.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1,

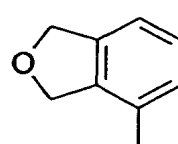
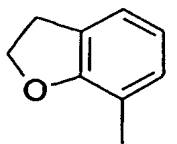
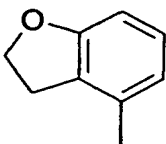
R¹ für einen Rest der Formel

DE 198 37 638 A 1

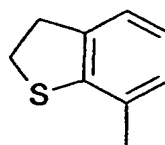
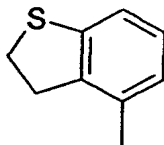
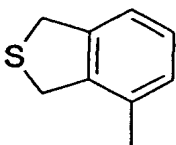
5



10

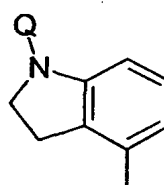
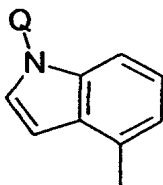
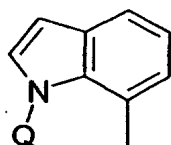


15



20

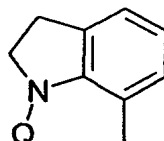
25



30

oder

35

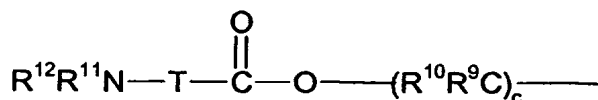
steht,
worin

40

Q Wasserstoff oder (C₁-C₃)-Alkyl bedeutet,

und wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten gegebenenfalls geminal substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus: Fluor, Chlor, Carboxyl, Hydroxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₅)-Alkoxycarbonyl oder (C₁-C₆)-Alkyl, das seinerseits durch Fluor, Chlor oder Hydroxy substituiert sein kann, und einen Rest der Formel

45



50

worin

c eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,T einen Rest der Formel -(CH₂)_d- bedeutet,

worin

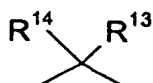
55

d eine Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,

oder

T für einen Teil eines Aminosäurerestes der Formel

60

steht,
worinR¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeuten,

65

oder

R¹³ Wasserstoff oder Methyl bedeutet

DE 198 37 638 A 1

wobei das Alkyl gegebenenfalls durch Methylthio, Hydroxy, Mercapto, Guanidyl oder durch eine Gruppe der Formel $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ oder $-\text{NR}^{17}-\text{OC}-$ substituiert ist,

worin

R^{15} und R^{16} unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder Phenyl bedeuten

und

R^{17} Hydroxy, Benzyloxy, (C_1-C_6) -Alkoxy oder die oben aufgeführte Gruppe $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ bedeutet,

oder das (C_1-C_6) -Alkyl gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Phenyl substituiert ist,

das seinerseits durch Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom oder (C_1-C_4) -Alkoxy oder Amino substituiert ist,

oder

R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten,

oder

R^{11} und R^{12} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinyl-Piperidinyll oder Piperazinyllring bilden,

A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung oder für (C_1-C_4) -Alkylen stehen,

D für ein Sauerstoffatom steht,

G für zweifach gebundenes Phenyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl, Hydroxy (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, sowie Gruppen der Formeln $-\text{CO}-\text{O}-(\text{CH}_2)_f-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$, $-\text{NR}^{22}-\text{SO}_2\text{R}^{23}$, $-(\text{CH}_2)_g-(\text{CO})_h-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$ und OR^{26} ,

worin

f eine Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

g und h gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0 oder 1 bedeuten,

R^{20} und R^{21} die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R^{22} die oben angegebene Bedeutung von R^6 hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R^{23} die oben angegebene Bedeutung von R^7 hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R^{24} und R^{25} die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben und mit dieser gleich oder verschieden sind, oder unabhängig voneinander einen Rest der Formel $-(\text{CH}_2)_i-\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ darstellen,

worin

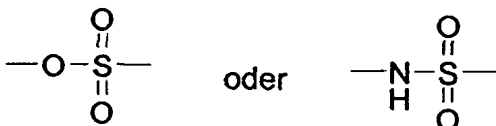
i eine Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet,

und

R^{27} und R^{28} die oben angegebene Bedeutung von R^{20} und R^{21} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

R^{26} Phenyl oder Naphthyl bedeutet,

L für einen Rest der Formel



steht,

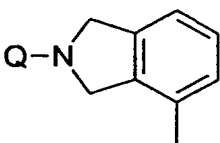
wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

R^2 für $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ -Alkyl steht das gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind die besteht aus:

Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Trifluormethyl, Hydroxy, Azido, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_5) -Perfluoralkoxy oder partiell fluoriertem (C_1-C_4) Alkoxy

und deren Salze,

mit der Maßgabe, daß R^1 nicht für einen unsubstituierten oder wie oben beschriebenen substituierten Rest der Formel



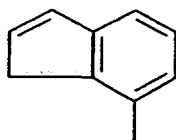
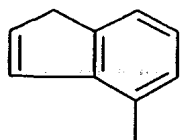
stehen darf, worin Q die oben angegebene Bedeutung hat.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1,

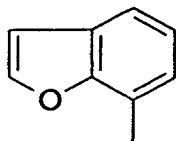
in welcher

R^1 für einen Rest der Formel

DE 198 37 638 A 1



oder



steht,

und wobei die oben aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

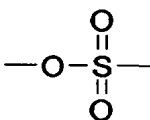
Chlor, Fluor, Hydroxyl, (C₁-C₃)-Alkoxy oder (C₁-C₄)-Alkyl, das seinerseits durch Hydroxy substituiert sein kann, A und E gleich oder verschieden sind und für eine Bindung stehen,

D für ein Sauerstoffatom steht,

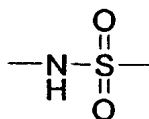
G für zweifach gebundenes Phenyl steht, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert sind, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

Hydroxy, Trifluormethyl, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₃)-Alkyl, Hydroxy(C₁-C₃)alkyl oder (C₁-C₃)-Alkoxy

L für einen Rest der Formel



oder



steht,

wobei die Anbindung der Reste an G linksbündig erfolgt,

R² für (C₁-C₈)-Alkyl steht, das gegebenenfalls mit einem oder mehreren, gleichen oder verschiedenen Substituenten substituiert ist, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die besteht aus:

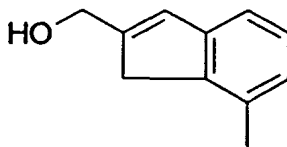
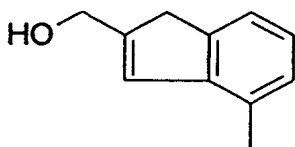
Fluor, Chlor, Brom, Phenyl, Trifluormethyl oder Trifluormethyl-substituiertem (C₁-C₄)-Alkoxy,

und deren Salze.

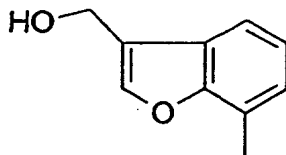
4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß Anspruch 1

in welcher

R¹ für einen Rest der Formel



oder



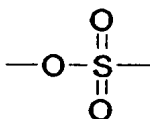
steht,

A und E für eine Bindung stehen,

D für ein Sauerstoffatom steht,

G für zweifach gebundenes Phenyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Brom substituiert ist,

L für einen Rest der Formel

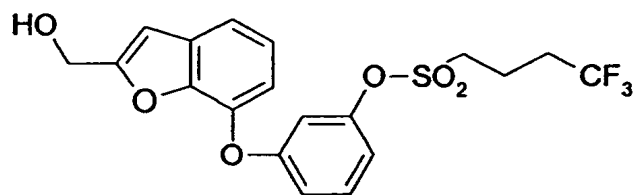


steht,

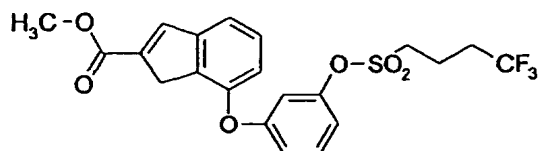
wobei die Anbindung des Restes an G linksbündig erfolgt,

R² für (C₁-C₄)-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Fluor oder Trifluormethyl substituiert ist,

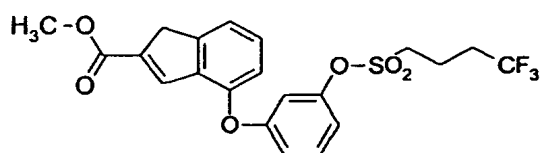
DE 198 37 638 A 1



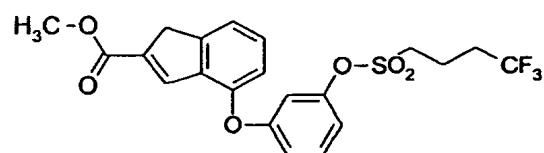
5



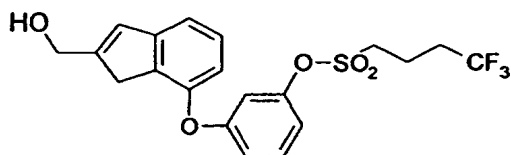
10



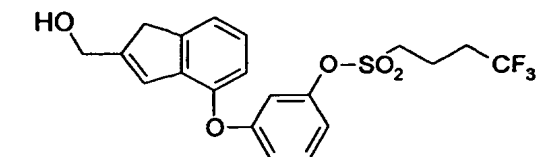
15



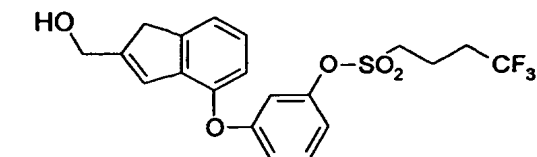
20



25



30



35

6. Verfahren zur Herstellung von neuen Arylsulfonamiden und Analoga gemäß Ansprüchen 1 bis 5 dadurch gekennzeichnet, daß man

40

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

R^1 -A-D-E-G-M-H (II)

in welcher

45

R^1 , A, D, E und G die oben angegebene Bedeutung haben und M für Sauerstoff oder $-N(R^{42})$ - steht

worin

R^{42} Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl ist,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

50

R^{43} -U-R (III)

in welcher

55

R^2 die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

R^{43} für Halogen, vorzugsweise Chlor oder Iod steht,

U für einen Rest der Formel $-SO_2$ -, $-SO$ -, $-CO$ -, $-P(O)(OR^{37})$ - oder eine Einfachbindung steht,

worin

R^{37} die oben angegebene Bedeutung hat,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)

60

R^1 -A-D-E-G-M-U- R^2 (Ia)

in welcher R^1 , A, D, E, G, M, U und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben, in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, umgesetzt werden oder

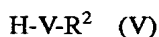
65

DE 198 37 638 A 1

werden, mit einer Säure versetzt werden und dann mit einem Chlorierungsmittel, vorzugsweise Phosphorpen-
tachlorid, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV)



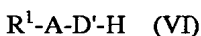
in welcher
R¹, A, D, E, G und M die oben angegebene Bedeutung haben,
umgesetzt werden und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



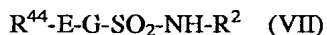
in welcher
R² die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und
V für Sauerstoff oder Stickstoff steht,
zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)



in welcher
R¹, A, D, E, G, M, V und R² die oben angegebene Bedeutung haben,
in inerten Lösemitteln in Anwesenheit von Bzl-NEt₃⁺Cl⁻ und einer Base, umgesetzt werden
oder
[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher
R¹ und A die oben angegebene Bedeutung haben und
D' für Sauerstoff, Schwefel oder -N(R¹⁹)- steht und
R¹⁹ die oben angegebene Bedeutung hat,
mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



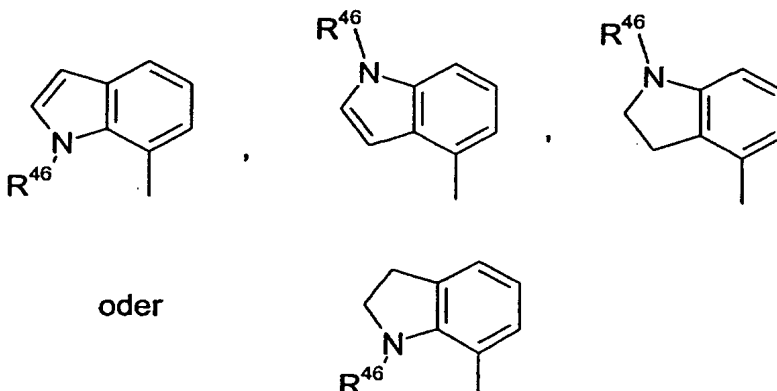
in welcher
E, G und R² die oben angegebene Bedeutung haben und
R⁴⁴ für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen, besonders bevorzugt Fluor, Chlor oder Brom steht,
zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ic)



in welcher
R¹, A, D', E, G und R² die oben angegebene Bedeutung haben,
umgesetzt werden,
oder
[D] Verbindungen der allgemeinen Formel (Id)



in welcher
A, D, E, G, L und R die oben angegebene Bedeutung haben und
R⁴⁵ für Reste der Formeln



DE 198 37 638 A 1

worin

R^{46} für (C_1-C_6) -Alkyl steht,

mit Chlorameisensäureester, vorzugsweise Chlorameisensäure-1-(1-chlor)ethylester oder Chlorameisensäure-methylester, und anschließend mit Alkoholen, bevorzugt Methanol, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)

5

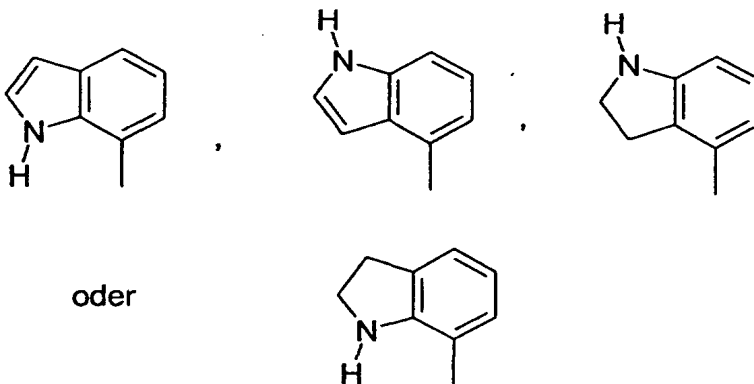
R^{47} -A-D-E-G-L- R^2 (Ie)

in welcher

A, D, E, G, L und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben und

10

R^{47} für Reste der Formeln



15

20

25

steht,

umgesetzt werden

oder

[E] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)

30

mit (C_1-C_6) -Ketonen oder (C_1-C_6) -Aldehyden in Gegenwart eines Reduktionsmittels, vorzugsweise Natriumcyanoborhydrid, gegebenenfalls in der Gegenwart einer Säure zu Verbindungen der allgemeinen Formel (If)

R^{48} -A-D-E-G-L- R^2 (If)

35

in welcher

A, D, E, G, L und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben und

R^{48} für (C_3-C_6) -Alkenyl oder (C_1-C_6) -Alkyl steht,

umgesetzt werden

oder

40

[F] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

R^{49} -Q (VIII)

in welcher

45

Q die oben angegebene Bedeutung hat,

R^{49} für eine Abgangsgruppe, bevorzugt Halogen steht,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ig)

50

R^{50} -A-D-E-G-L- R^2 (Ig)

in welcher

A, D, E, G, L und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben und

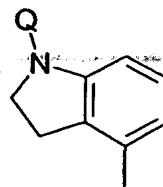
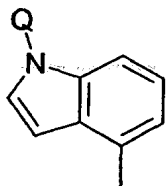
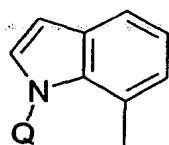
R^{50} für einen Rest der Formel

55

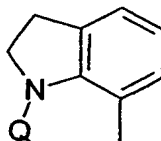
60

65

DE 198 37 638 A 1



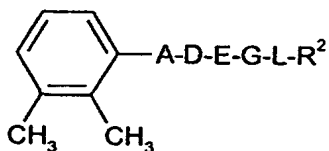
oder



worin

Q die oben angegebene Bedeutung hat,
oder

[G] Verbindungen der allgemeinen Formel (Ih)

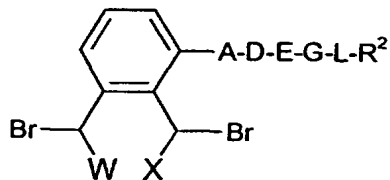


(Ih)

in welcher

A, D, E, G, L und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

durch radikalische Bromierung, beispielsweise mit N-Bromsuccinimid, in einem inerten Lösungsmittel in Verbindungen der allgemeinen Formel (Ii)



(Ii)

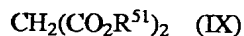
in welcher

A, D, E, G, L und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

und einer der Substituenten W oder X für Brom und der andere für Wasserstoff steht,

überführt werden,

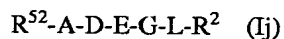
und anschließend mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)



in welchen

R^{51} für $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -Alkyl steht und

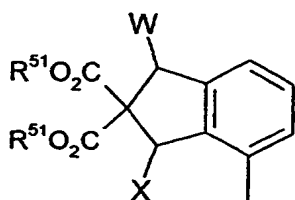
in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ij)



in welcher

A, D, E, G, L und R^2 die oben genannte Bedeutung haben und

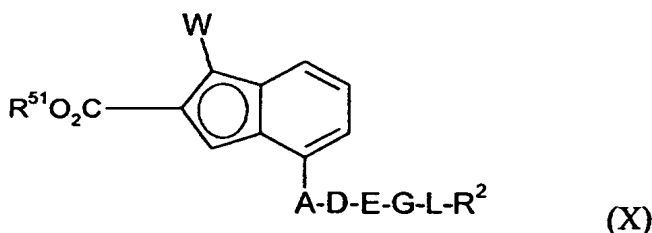
R^{52} für einen Rest der Formel



steht,

DE 198 37 638 A 1

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (X)



in welcher

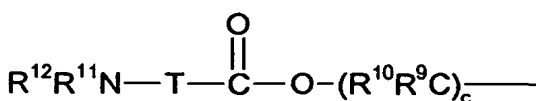
A, D, E, G, L, R², W und R⁵¹ die oben angegebene Bedeutung haben,

umgesetzt werden,

und abschließend eine Reduktion zu der Methylhydroxyfunktion durchführt,

oder

[H] im Fall, daß R¹ für die oben aufgeführten Ringe steht, die durch den Rest der Formel

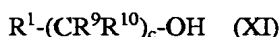


substituiert sind,

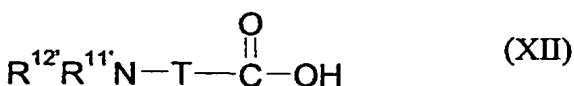
worin

c, T, R⁹, R¹⁰, R¹¹ und R¹² die oben angegebene Bedeutung haben,

Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)



mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)



in welcher

T die oben angegebene Bedeutung hat,

R^{11'} für Wasserstoff steht

und

R^{12'} für eine der oben aufgeführten Aminoschutzgruppen, vorzugsweise für tert. Butyloxycarbonyl steht,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base und eines Hilfsstoffes,

umsetzt,

und die Aminoschutzgruppe nach üblichen Methoden abspaltet,

und dann gegebenenfalls die Aminogruppe mit einem Aldehyd oder Keton reaktiv alkyliert oder dialkyliert,

oder mit einem Halogenid alkyliert oder dialkyliert,

und gegebenenfalls in Abhängigkeit der oben aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden wie beispielsweise einer Alkylierung oder Veresterung Derivatisierungen anschließt,

und in einem letzten Schritt eine Reduktion mit BH₃ × S(CH₃)₂ in Tetrahydrofuran durchführt,

und im Fall der reinen Enantiomeren eine HPLC-Trennung nach üblichen Methoden durchführt,

und gegebenenfalls die oben aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden eingeführt und derivatisiert werden,

und im Fall D ist = -SO- oder -SO₂- ausgehend von den entsprechenden Thioethern (D = S) eine Oxidation nach üblichen Methoden durchgeführt wird,

und im Fall der Ammoniumverbindungen ausgehend von den entsprechenden Aminen eine Alkylierung durchgeführt wird.

7. Pharmazeutische Zubereitungen, die als aktiven Bestandteil mindestens eine Verbindung gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5 in Zusammenmischung mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen im wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten umfaßt.

8. Verbindungen nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5 zur Verwendung als Medikament in der Behandlung von Menschen und Tieren.

9. Verwendung der Verbindungen gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5 für die Herstellung eines Medikaments zur Prävention und/oder Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen.

10. Verwendung der Verbindungen gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5 für die Herstellung eines Medikaments zur Prävention und/oder Behandlung von cerebralen Ischämien und Schädel/Hirn-Trauma.

11. Verwendung der Verbindungen gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5 zur Behandlung von Schmerzzuständen, Emesis, Übelkeit, Glaukom, Asthma, Anorexie, Konvulsionen, Rheuma, Sedation und Bewegungsstörungen.

12. Verwendung der Verbindungen gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5 zur Behandlung von bakteriellen

DE 198 37 638 A 1

stems, der Sinnesorgane und des blutbildenden Systems bei Mensch und Tier.

13. Verwendung der Verbindungen gemäß irgendeinem der Ansprüche 1 bis 5 zur Behandlung von Migräne und Spastizität.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65